al Chiar.mo Prof. Vanzetti deferente omaggio dell'autore

DOTT. GIAN MARIA FASIANI

TRAPIANTI IN GENERALE

E

TRAPIANTI DELLA PELLE IN PARTICOLARE

RELAZIONE

presentata al XXX Congresso della Società Italiana di Chirurgia in Roma

ROMA

STABILIMENTO POLIGRAFICO PER L'AMMINISTRAZIONE DELLA GUERRA

1923

Trapianti in generale e trapianti della pelle in particolare.

Dott. G. M. FASIANI.

La proposta del tema è sorta dall'Assemblea dell'ultimo Congresso in seguito alla discussione provocata dall'affermazione che, mentre gli innesti autoplastici della pelle attecchiscono sempre, gli innesti omoplastici non attecchiscono mai o soltanto in circostanze eccezionali.

Perciò, nell'assolvere il compito che mi venne assegnato, ho creduto interpretare il desiderio di chi mi aveva designato per l'onorifico incarico, col considerare principale argomento della trattazione *il problema biologico generale degli innesti e dell'innesto della pelle in particolare e sopratutto l'esame dei processi e degli esiti dell'innesto auto- omo- ed eteroplastico.*

Anche entro questi limiti, l'argomento è così ampio, ch'io non potrò che toccarne i punti fondamentali, raccogliendo quanto può essere accettato nella congerie numerosa di fatti in parte poco chiari, spesso contradditori, talora evidentemente fantastici.

E infatti quello che sopratutto colpisce chi venga scorrendo la ricca letteratura sugli innesti è appunto la frequenza colla quale osservatori diversi affermano opposti risultati di uno stesso esperimento o di uno stesso intervento sull'uomo; attecchimento costante dicono gli uni, insuccesso sicuro dicono gli altri. Ora, se certamente la modalità dell'esperimento, la tecnica dell'innesto, le qualità dell'ospite e del tessuto innestato, possono spesse volte influire sull'esito in modo decisivo, non vi è dubbio che il differente giudizio è dipeso in gran parte dal diverso criterio usato nell'accertare l'attecchimento. È necessario distinguere l'attecchimento vero dell'innesto, che significa conservazione del tessuto che diventa parte dell'ospite e che deve essere constatato dal punto di vista morfologico e funzionale, dal successo clinico di un innesto che può essere ben altra cosa che un attecchimento, p. es. una in-

clusione asettica, o una lenta e graduale sostituzione. È vero che fra i due estremi esistono numerosi termini di passaggio, e che una parte piccola o grande dell'innesto può sopravvivere mentre il resto muore e viene assorbito e sostituito ; ma la distinzione dei due processi deve essere mantenuta sia da un punto di vista dottrinale che da un punto di vista pratico.

***

Col nome di *trapianto* o *trapiantamento*, si indica in patologia il trasporto di un tessuto vivo staccato in parte o del tutto dalla normale compagine, sopra od entro i tessuti di un organismo vivente al fine che vi attecchisca. Il trapianto di tessuti completamente staccati dalla regione alla quale appartenevano, viene chiamato *trapianto libero* od *innesto* : quello di pezzi o di lembi di tessuti non del tutto staccati, *trapianto peduncolato* : una situazione intermedia fra l'una e l'altra qualità di trapianto, spetta al *trasporto con anastomosi dei vasi sanguigni*.

Questa definizione considera unicamente la eventualità del trasporto di un tessuto vivente al fine che vi attecchisca. Ma da tempo è stata introdotta in chirurgia la pratica di usare tessuti morti in luogo di tessuti vivi, per colmare perdite di sostanza ed eventualmente sostituire provvisoriamente qualche funzione, e guidare rigenerazioni, e i buoni risultati recentemente ottenuti per questi scopi dall'uso di tessuti fissati (NAGEOTTE) hanno dato al procedimento una importanza considerevole. Possiamo chiamare innesto la introduzione di un tessuto fissato nel seno di tessuti vivi ? La denominazione è entrata nell'uso e si parla di innesti di tessuti fissati : da alcuno (NAGEOTTE) perchè si pensa che il tessuto morto riviva, perchè la trama inerte viene riabitata da cellule vive ; da altri anche al di fuori di questa considerazione. Altri invece si oppone (BONNEFON-DASTRE) e parla di inclusione e di tolleranza asettica. Se noi vogliamo seguire la esatta terminologia di MARCHAND, e accettare i risultati delle ricerche di BUSACCA e di POLETTINI sui processi che seguono alla introduzione dei tessuti fissati nell'organismo, dovremo chiamare *impianto* (*Implantation-Insertion-Insition*) la inclusione di un tessuto morto nel seno di tessuti viventi.

INNESTI DI TESSUTO VIVO.

Lo scopo che il chirurgo deve proporsi quando pratica un innesto di tessuto vivo è che questo attecchisca, vale a dire che la maggior parte dei suoi elementi sopravviva e si adatti alle nuove condizioni, che si rigenerino gli elementi perduti, e che connessioni di tessuto e connessioni vascolari e nervose si ristabiliscano, sicchè il tessuto innestato partecipi alla vita dell'ospite.

Perchè questo risultato ideale sia raggiunto, è necessario si avveri tutta una serie di condizioni favorevoli ; se alcuna di queste viene a mancare, in luogo dell'attecchimento può succedere la lenta e graduale morte degli elementi dell'innesto, o la immediata necrosi, seguìta da eliminazione o da inclusione o da riassorbimento e sostituzione ; oppure, dopo un passeggero attecchimento, l'atrofia progressiva che conduce alla scomparsa della parte innestata.

Le condizioni dalle quali dipende l'esito di un innesto di tessuto vivo, riguardano :

qualità del tessuto innestato
qualità dell'ospite
qualità della sede
tecnica dell'innesto.

Qualità del tessuto innestato. — Sciolto dalle sue naturali connessioni, il frammento libero trasportato, deve in un primo tempo trovare in sè la capacità di continuare la vita. Interrotto l'apporto di sangue, aboliti gli influssi nervosi, gli scambi indispensabili alla vita rimangono affidati a processi di imbibizione e di diffusione con i succhi dell'ospite. In brevissimo tempo potranno ristabilirsi comunicazioni fra i vasi dell'ospite e quelli dell'innesto, e riprendere quindi una circolazione di sangue nel tessuto innestato, e giungere abbondante nutrimento liquido e gassoso e scomparire asportati i rifiuti, ma, durante un primo periodo di maggiore o minore durata a seconda dei casi, la nutrizione e la eliminazione dei prodotti catabolici, rimangono imperfette.

Prescindendo per ora dalle eventuali influenze dannose che le cellule o i succhi dell'ospite possono esercitare sugli elementi dell'innesto, la sopravvivenza dell'innesto sarà quindi legata anzitutto alla capacità dei suoi elementi di conservarsi in vita in queste nuove condizioni : quanto maggiore è la capacità di un tessuto di sopravvivere, indipendentemente dalle funzioni generali dell'organismo, tanto più è probabile che, a parità delle altre condizioni, avvenga l'attecchimento (MORPURGO).

La sopravvivenza di tessuti o di parti di organi dopo la morte del tutto o dopo la separazione, è da tempo conosciuta per alcuni fenomeni appariscenti ben noti (il lungo conservarsi della motilità delle ciglia del rivestimento di alcune mucose; la notevole durata della contrattilità dei muscoli lisci) e per alcuni esperimenti sorprendenti (riviviscenza del cuore umano 24 ore dopo la morte quando si ristabiliscano opportune condizioni di circolazione artificiale ; formazione di tessuto osseo dal periostio innestato 7 giorni dopo la morte dell'animale). Ma la più sicura ed estesa dimostrazione venne offerta dai risultati della cosidetta coltivazione dei tessuti. Fra i fatti numerosi posti in luce da HARRISON, CARREL, BURROWOS, LEVI ed altri, particolare importanza presentano per il problema della sopravvivenza dei tessuti, le seguenti fondamentali constatazioni :

1º Che quasi tutti i tessuti embrionali ed adulti dei vertebrati possono essere coltivati fuori dell'organismo (LEVI).

2º Che le esigenze vitali di parti di tessuto separate dall'organismo, sono di una estrema semplicità : una goccia di plasma o di un substrato artificiale, una trama, traccie di ossigeno, una temperatura adatta, l'allontanamento periodico dei prodotti del ricambio.

Se la sopravvivenza e la coltivazione dei tessuti espiantati è possibile in condizioni così elementari e così differenti da quelle dell'organismo, più facile ancora dovrebbe essere la sopravvivenza di un tessuto innestato, il quale trovi nell'ospite condizioni favorevoli di temperatura, di nutrizione, di influssi ormonali.

Ma questa sopravvivenza, saggiata collo studio attento delle capacità di attecchimento dell'innesto praticato nelle più favorevoli condizioni (innesto autoplastico - reimpianto) immediata-

mente dopo la separazione, è risultata assai diversa per le diverse qualità dei tessuti, per le diverse specie animali, per le diverse età della vita.

Una gerarchia di sopravvivenza può essere tracciata nella serie dei tessuti: dal tessuto nervoso, al tessuto muscolare, agli epitelî ghiandolari, alle cellule e sostanze connettive, agli epitelî di rivestimento, al periostio, corrono differenze colossali; il tessuto nervoso non sopporta la separazione, il periostio attecchisce 168 ore dopo la morte dell'animale.

Differenze notevoli esistono pure fra le diverse specie animali: intere parti del corpo possono essere separate ed innestate con successo in alcuni vertebrati inferiori: nei mammiferi e nell'uomo l'attecchimento perfetto e definitivo rimane limitato a pochi tessuti.

La capacità di sopravvivenza dei tessuti è massima durante il periodo dell'accrescimento, si riduce col cessare di questo. Secondo Galeotti e Villa Santa i tessuti embrionali possiedono una maggiore indipendenza ed una più grande capacità di adattamento che le cellule dei tessuti adulti. A questa maggior facilità di adattamento ed anche a questa maggior resistenza verso influenze contrarie si deve se le cellule embrionali possono per qualche tempo vivere e riprodursi in un tessuto estraneo.

La sopravvivenza degli elementi di un tessuto separato e trasportato nelle più favorevoli condizioni, non è mai totale. Alcune parti vengono lese meccanicamente durante le manovre necessarie all'operazione dell'innesto: altre parti, quelle centrali, se il frammento ha un discreto volume, più difficilmente ricevono nutrimento per imbibizione, e giungono ad allontanare i prodotti di rifiuto. Gli elementi di queste parti muoiono e devono essere sostituiti. *La capacità di rigenerazione* del tessuto innestato ha quindi valore per la conservazione dell'innesto. Perciò i tessuti i quali già normalmente sono costituiti da elementi labili e perciò possiedono strati cellulari attivi e pronti a moltiplicarsi e a sopperire alle usure (epitelî di rivestimento, periostio) e i tessuti meno differenziati, e capaci normalmente delle più vivaci reazioni formative (connettivo lasso, sierosa peritoneale); e i tessuti degli organismi in via di accrescimento, e fra questi sopratutto i tessuti

embrionali, si trovano nell'innesto in condizioni assai migliori che non i tessuti ad elementi stabili, incapaci o restii a rigenerare o i tessuti di organismi adulti, meno atti a proliferare. Tuttavia non deve essere dimenticato che sotto lo stimolo della rigenerazione patologica, elementi anche assai stabili acquistano il potere di moltiplicarsi.

Il volume della parte trasportata ha pure importanza nel determinare l'esito dell'innesto. Se un piccolo frammento riesce a nutrirsi e a respirare a spese dei tessuti vicini, per la facilità con la quale si stabiliscono correnti di diffusione, ben differenti diventano le condizioni appena il pezzo trasportato ha un certo volume e un certo spessore : le parti interne non possono essere raggiunte dai liquidi attraverso gli spazi del tessuto, nè possono essere allontanati i prodotti del ricambio, ed in esse si avviano i processi dell'autolisi. La probabilità dell'attecchimento sarà tanto maggiore quanto più ampia è la superficie in rapporto col volume del pezzo trasportato : questa difatti rappresenta la condizione più favorevole per l'effettuarsi della nutrizione dell'innesto.

La forma dell'innesto deve corrispondere alla forma della sede e a questa adattarsi esattamente : è necessario che in ogni parte avvenga un perfetto contatto dei tessuti dell'ospite con quelli dell'innesto, sicchè riesca possibile lo stabilirsi immediato di una adesione fra di essi. Se spazi vuoti rimangono, questi vengono colmati da sangue stravasato o da fibrina, ostacoli considerevoli al compiersi degli scambi fra ospite ed innesto.

La compattezza maggiore o minore del tessuto trasportato ha pure importanza per la sopravvivenza e per l'attecchimento, nel senso che la presenza di numerosi interstizi è favorevole alla penetrazione dei liquidi circostanti nel primo periodo dopo l'innesto.

QUALITÀ DELL'OSPITE. — Molto più complesse e difficili a precisare sono le qualità che l'ospite deve possedere perchè riesca l'attecchimento di un innesto libero : ed è in riguardo a queste condizioni che hanno sopratutto valore i diversi rapporti di affinità che intercorrono tra ospite e innesto, a seconda che il trasporto avviene sullo stesso organismo dal quale la parte venne separata (*innesto autoplastico*) o su di un organismo della stessa specie (*in-*

nesto omoplastico) o su di un organismo di specie diversa (*innesto eteroplastico*).

È anzitutto necessario che l'ospite possa offrire all'innesto materiali nutritivi dei quali gli elementi dell'innesto sappiano giovarsi. Secondo RIBBERT il frammento trapiantato su di un organismo estraneo riesce a conservarsi in vita e ad accrescersi ricevendo dall'ospite l'acqua e l'ossigeno e consumando materiali nutritizi proprii, e muore quando questi sono esauriti, non potendo utilizzare quelli dell'ospite. Secondo EHRLICH alcunni trapianti riescono impossibili perchè manca nell'ospite non già il materiale nutritizio, ma una determinata sostanza caratteristica per ogni specie. SCHÖNE ritiene che l'insuccesso dei trapianti eteroplastici negli animali superiori è determinato in buona parte dalla impossibilità di una nutrizione in senso largo : ma tuttavia ammette che una sicura dimostrazione di questo concetto non può essere data.

I risultati della coltivazione dei tessuti espiantati hanno a tale riguardo dimostrato quanto ampia sia la tolleranza degli elementi cellulari al plasma di organismi diversi, e con quanta facilità le cellule dell'espianto possano trarre le sostanze necessarie alla conservazione della vita da plasmi diversi da quello nel quale erano cresciute, o da più semplici substrati artificialmente ottenuti. L'*optimum* delle condizioni di cultura è rappresentato dal plasma autogeno, vale a dire proveniente dallo stesso individuo da cui fu tolto il tessuto da coltivare : ma risultati costanti e sicuri si ottengono colla coltivazione in plasma omo-specifico, cioè proveniente da un animale che appartiene alla stessa specie. Però anche in plasmi eterospecifici la coltivazione è possibile, per quanto più limitata (LEVI). E se è vero che alcuni plasmi eterospecifici rapidamente uccidono le culture ed esercitano cioè una pronta azione tossica sulle cellule dell'espianto, è p. es. dimostrato che il tessuto di ratto cresce benissimo in plasma di testuggine (LEVI). Rimane in ogni modo chiaramente stabilito che le esigenze della nutrizione sono soddisfatte entro limiti assai ampî, certamente e sempre entro i limiti della specie, sicchè se questa soltanto fosse la richiesta di rispondenza tra ospite ed innesto, l'attecchimento sarebbe molto facilmente raggiunto.

Alcuni tessuti vivono normalmente ricevendo i materiali di nutrizione e scaricando i rifiuti attraverso gli spazi che ne separano gli elementi, e indipendentemente dai vasi (cornea, cartilagine, epidermide); altri tessuti hanno vasi così scarsi che in gran parte la nutrizione si compie per gli interstizi (tendini, fascie). Questi tessuti potrebbero quindi forse sopravvivere ed attecchire definitivamente, rimanendo immutate le condizioni iniziali offerte ad un innesto. Ma la massima parte dei tessuti necessita di un più attivo e completo rinnovamento di liquidi e di gas, e non può conservarsi in vita senza una circolazione di sangue: a meno che si tratti dell'innesto di parti così minute, che facile riesca la diffusione dei liquidi e dei gas colle parti vicine, come avviene nelle culture artificiali. È verosimile che la necessità più sentita di una circolazione, non sia tanto in rapporto colla esigenza di una grande quantità di materiale nutritizio, quanto in rapporto colla funzione di eliminazione dei prodotti catabolici: una cultura di tessuto lasciata a sè muore in un periodo breve, e conserva invece assai lungo tempo la vita quando, mediante una artificiale circolazione di liquidi, si provveda ad asportare i prodotti del ricambio; se oltre a questa funzione di detersione, si provveda a rinnovare il materiale nutritizio, la cultura del tessuto può essere continuata forse all'infinito: CARREL coltiva da 10 anni uno stipite di tessuto connettivo.

Condizione indispensabile perchè un innesto di un certo volume si mantenga in vita è *che si ristabilisca nel tessuto trasportato una circolazione di sangue.*

Le condizioni ideali per il ripristino della circolazione nella parte trasportata sono offerte dalla tecnica della sutura vasale. Il metodo è applicabile soltanto al trasporto di organi interi a circolazione chiusa ed indipendente, e ad organi di un discreto volume: ma quando si riesce a riunire direttamente i vasi afferenti e quelli efferenti ad arterie e vene dell'ospite, si realizza la condizione ideale di riportare dopo breve interruzione, l'onda del sangue nei vasi dell'innesto e di ristabilire quindi una normale circolazione. Però questo ideale modo di ristabilire immediatamente il circolo non serve per evitare gli effetti della diversità dell'individuo o della specie, e perciò anche con la sutura dei vasi gli innesti omo-

ed eteroplastici non attecchiscono od attecchiscono solo provvisoriamente (BORST-ENDERLEN).

Prescindendo dal caso speciale del trapianto con anastomosi dei vasi sanguigni, il ripristino della circolazione può accadere sia per la penetrazione dei vasi neoformati dell'ospite nell'innesto, sia per lo stabilirsi di comunicazioni fra i vasi dell'ospite e quelli dell'innesto, in modo che il sangue riprenda a circolare nelle vie vasali del tessuto trasportato. L'una e l'altra evenienza è possibile. La penetrazione dei vasi dell'ospite nell'innesto non può essere che lenta ed accompagnata da una vera sostituzione di tessuto. Se il tessuto innestato non esercita sui tessuti dell'ospite influssi chemiotattici negativi, il penetrare più o meno facile e precoce dei vasi dell'ospite nell'innesto non dipende che da ragioni fisiche, vale a dire dalla maggiore o minore permeabilità del tessuto dell'innesto e dall'esistenza di opportuni appigli e guide. Il processo perfetto ed ideale, e sicuramente raggiunto in alcuni casi, è la riunione spontanea dei vasi dell'ospite con i vasi dell'innesto per un processo di inosculazione. È noto dallo studio dei processi della rigenerazione che si svolgono durante la guarigione delle ferite, che i monconi dei vasi interrotti nella loro continuità esercitano fra di loro una reciproca attrazione e riescono a riunire le loro estremità: lo stesso fenomeno si avvera nell'innesto. Nell'innesto della pelle già dopo due giorni una massa di iniezione spinta nei vasi dell'ospite riempie la rete vascolare dell'innesto. La inosculazione dei vasi dell'ospite coi vasi dell'innesto venne osservata e disegnata da MARCHAND in preparati di trapianto autoplastico di pelle.

Il ripristino della circolazione deve però farsi perfetto: se uno squilibrio si stabilisce tra l'afflusso ed il deflusso di sangue, la iperemia passiva e la stasi che ne seguono, determinano nel tessuto trapiantato condizioni di nutrizione più sfavorevoli che non quelle della nutrizione per imbibizione: l'infarto emorragico che succede alla stasi rappresenta uno degli esiti del processo che conduce alla distruzione dei tessuti trapiantati.

Non è finora ben stabilito quale importanza possa avere per la sorte dell'innesto in generale, il ristabilirsi o meno degli *influssi nervosi*, dipendenti dalla rigenerazione delle fibre dell'ospite e dalla loro penetrazione nell'innesto. È noto che l'accrescimento

dei tessuti e la rigenerazione possono avvenire anche all'infuori dell'azione del sistema nervoso centrale, ed è noto che molti organi possiedono una ampia autonomia funzionale. Ma è altrettanto sicuro che le fibrille nervose penetrano precocemente nell'innesto e riabitano le vecchie vie e raggiungono le vecchie terminazioni. Morpurgo ha dimostrato che le fibre nervose penetrano persino in un tessuto vivo di un altro individuo della stessa specie.

L'importanza della rigenerazione delle fibre nervose per l'esito dell'innesto, è apparsa decisiva soltanto per il trapianto del tessuto muscolare, che riesce unicamente quando si provveda a fornire alle fibre muscolari innestate, terminazioni nervose motrici neoformate da un nervo contemporaneamente impiantato. Erlacher ha reimpiantato piccoli pezzi del muscolo bicipite della cavia, neurotizzandoli nella stessa seduta mediante l'impianto nel seno dell'innesto di un tronco nervoso, ed ha constatato la conservazione degli elementi muscolari e il ripristino della loro eccitabilità faradica ed ha riscontrato placche motrici in rigenerazione dal 16º giorno in avanti. Gli esperimenti di Serra, che saranno oggetto di una comunicazione in questo Congresso, estendono notevolmente questa conclusione anche per un muscolo intiero completamente staccato dall'organismo.

Perchè il tessuto trapiantato entri a far parte della comunità dell'ospite, è necessario che l'innesto si unisca ai tessuti dell'ospite: lo strato di fibrina che nelle prime ore costituisce il cemento tra l'ospite e l'innesto deve cedere il posto a tessuti viventi che si incontrino e si fondano: a questo processo di riunione contribuiscono azioni chemiotattiche che guidano e regolano la marcia degli elementi in rigenerazione. La unione si compie nel massimo numero dei casi per mezzo di una cicatrice connettiva, ma in alcuni casi tessuti più differenziati possono fondersi incontrandosi: gli epitelii di rivestimento si uniscono, l'osso innestato in osso con esatto e forzato affrontamento si fonde con l'ospite senza l'aiuto di uno strato connettivale (Marchand).

Perchè l'attecchimento avvenga è poi necessario che fra ospite ed innesto esista una *identità o una stretta affinità della costituzione biochima* dei rispettivi costituenti cellulari e dei rispettivi succhi.

Secondo le odierne dottrine sulla costituzione ogni individuo è la somma di un numero quasi infinito di caratteri e differisce da tutti gli altri individui della stessa specie: i caratteri somatici che si trasmettono per eredità, risultano infatti dalle varie combinazioni dei fattori ereditari, e queste sono numericamente quasi infinite. Considerando il caso della specie umana possiamo dire con Mino: «linee umane pure, cioè prodotti derivanti da due «parenti i quali siano in tutti i loro caratteri omozigoti, che abbiano «cioè gli stessi fattori ereditari, non esistono, dato il modo di «accoppiamento umano. Ogni unione umana rappresenta una «ibridazione, cioè l'unione di individui che hanno fattori diversi «per caratteri analoghi, quindi tutta l'umanità è formata da un «insieme di individui, nessuno dei quali è genotipicamente uguale «all'altro. Teoricamente è necessario ammettere che tra i di-«scendenti di una coppia di parenti possano trovarsi due individui «con uguale massa ereditaria. Tale possibilità, determinabile con «il calcolo, corrisponde ad 1 su 16,8 milioni: può quindi consi-«derarsi praticamente come inesistente. Solamente nel caso di «gemelli monocorii si hanno due costituzioni identiche. perchè, «come è noto, tali gemelli derivano dallo stesso zigote, cioè «dallo stesso uovo fecondato».

Secondo L. Loeb devesi ammettere la esistenza di una serie di gradi di somiglianza e di dissomiglianza di materia, che parte da un determinato individuo, progredisce verso i prossimi parenti, da questi va agli individui che non hanno prossime relazioni di parentela per quanto appartenenti allo stesso stipite, poi agli individui della stessa specie, e finalmente a quelli di differente specie, famiglia e classe.

Sarebbe così possibile distinguere un differenziale di specie, un differenziale di famiglia, un differenziale individuale. *Differenziale di individualità* chiama Loeb la caratteristica chimica che distingue tutti i tessuti appartenenti ad un individuo da tutti i tessuti appartenenti ad un altro individuo della stessa specie, compresi i congiunti prossimi, ed è comune a tutti o quasi tutti i tessuti del medesimo individuo. Questo differenziale individuale è dimostrabile per mezzo di reazioni biologiche. ma sopratutto per mezzo dell'innesto. Secondo Schöne il trapianto di tessuti

normali e specialmente il trapianto della pelle rappresenta un finissimo reagente della diversità individuale: è molto più sicuro e sottile che non i metodi sierologici che lavorano con le isoprecipitine, isoagglutinine, isoemolisine: è l'unico metodo che conceda nell'àmbito della specie e all'infuori dei rapporti di consanguineità, di separare con sicurezza gli individui per le loro proprietà chimiche individuali.

Ricerche di LOEB sull'innesto eteroplastico hanno dimostrato che esiste un nesso tra la durata della vita e l'intensità della proliferazione mitotica del tessuto trapiantato da un lato, e dall'altro lato i rapporti di specie tra il tessuto e l'ospite nel quale questo venne trapiantato. Dopo trapiantamento tra specie vicine, la sopravvivenza è più lunga che dopo il trapiantamento tra specie più lontane.

Più interessanti ancora sono le estese ricerche dello stesso Autore sul comportamento nell'innesto di vari tessuti ricavati da individui prossimi congiunti. Innestando sotto pelle nel ratto, ovaio, utero, fegato, pelle, milza; esaminando dopo 36-47 giorni; e fondando il giudizio dell'esito dell'innesto sul grado di conservazione del pezzo e in parte sulla reazione linfocitaria (1) LOEB stabilì quattro categorie di risultati. Considerò nella 1ª categoria i casi nei quali i pezzi erano ben conservati, nella 4ª i casi nei quali i pezzi erano scomparsi, nella 2ª e 3ª i casi nei quali le alterazioni dei pezzi apparivano intermedie fra i due estremi.

Trapianto omoplastico	0 %	5 %	27 %	68 %
Trapianto autoplastico	100 %	—	—	—
Id. da genitori a figli . . .	25 %	38 %	25 %	12 %
Id. tra fratelli e sorelle . .	27 %	23 %	29 %	21 %
Id. da figlio a madre . . .	44 %	0 %	22 %	24 %

I risultati qui trascritti dimostrano che nell'autotrapianto si ha nel 100 % dei casi buona conservazione dell'innesto, mentre nell'omotrapianto questo non accade mai; e che tessuti tra-

(1) Secondo LOEB i linfociti hanno la capacità di discernere le differenze che esistono nella costituzione delle cellule di due individui della stessa specie, e la rapidità e la intensità della reazione linfocitaria può servire come una misura dell' entità di questa differenza.

piantati da genitori a figli e da figli a genitori o scambiati tra fratelli e sorelle, si comportano in un modo che sta di mezzo fra quello dei tessuti nell'innesto omoplastico e quello dei tessuti nell'innesto autoplastico ; tutti i gradi di variazione fra i due estremi vennero osservati.

Schöne, Schultz, Bertone hanno pure eseguito trapianti fra consanguinei. Le esperienze di Schöne coll'innesto della pelle nel topolino e nel ratto e quelle di Bertone colla pelle del coniglio, hanno posto in evidenza che, mentre l'omotrapianto fra individui non consanguinei non riesce mai, può talora riuscire fra animali uniti da relazione stretta di parentela. Schultz dimostrò che gli ovari come la pelle trapiantati in differenti varietà della medesima specie, rimangono vivi più a lungo che se vengono trapiantati in specie differente. Steinach, studiando l'innesto omoplastico delle ghiandole genitali in animali castrati osservò che quando l'operazione veniva eseguita tra animali (ratti e cavie) della stessa nidiata, si otteneva una femminilizzazione dei maschi ed una mascolinizzazione delle femmine.

Se questa identità o affinità di costituzione biochimica del l'innesto e dell'ospite non esiste, potranno essere ostacolati o impediti i processi consecutivi al trapiantamento, che finora abbiamo considerato come indispensabili per l'attecchimento, e potranno manifestarsi azioni dannose dell'ospite sull'innesto e dell'innesto sull'ospite. Queste ultime sono in verità eccezionali; le prime invece hanno verosimilmente importanza nel decidere la sorte di alcuni trapiantamenti.

In alcune circostanze la differenza di costituzione biochi mica fra ospite ed innesto si palesa con un'azione tossica immediata dei succhi dell'ospite sull'innesto: il pezzo trapiantato viene rapidamente ucciso e poi eliminato o incluso come un corpo estraneo ; è quanto si osserva non di rado nell'innesto su animali di specie diversa, talora anche nell'innesto su animali della stessa specie.

Altre volte la incompatibilità, tra ospite ed innesto, si manifesta dopo un certo tempo, e talora in forma tale che appare giustificata la ipotesi che albumine del tessuto estraneo innestato vengano riassorbite e destino reazioni immunitarie con produzione

di anticorpi (lisine, fermenti di difesa, corpi anafilattici, opsonine) i quali agiscono rapidamente o lentamente sui tessuti dell'ospite.

Queste reazioni difensive, che noi riteniamo avvengano spontaneamente, possono essere provocate e dimostrate mediante l'esperimento non soltanto fra animali di specie diversa, ma anche fra animali della stessa specie. Isolisine compaiono nel siero di capre trattate con sangue di capra. Sieri spermotossici agiscono non solo sugli spermatozoi di specie diversa ma su spermatozoi della stessa specie e su spermatozoi dello stesso individuo. Epatotossine, nefrotossine, neurotossine, si formano dopo l'introduzione parenterale dei rispettivi tessuti. Innestando frammenti di pelle di topo al ratto precedentemente trattato con tessuto di topo, si ottiene necrosi più rapida che non in condizioni normali (Schöne). Nel trapianto omoplastico successivo nella stessa sede il periodo di conservazione del pezzo innestato si fa a mano a mano più breve (Fasiani). Nell'innesto ripetuto di tessuti fetali i processi di proliferazione si fanno progressivamente meno evidenti (Fichera). Innestando sotto la pelle, rene di cavia in cavie normali e in cavie precedentemente trattate con emulsione di rene di cavia, si notano nell'animale immunizzato infiltrazione leucocitaria del pezzo ed edema emorragico della sede, come espressioni costanti di una reazione immunitaria (L. Loeb). Abderhalden ha dimostrato la comparsa di fermenti di difesa contro albumine estranee alla specie, contro albumine della stessa specie ma estranee all'individuo, contro albumine dello stesso individuo, ma estranee al sangue o, in generale, a un dato tessuto.

Una delle condizioni legate alle qualità dell'ospite, che influisce decisamente sulla sorte di un innesto e sulla sua conservazione, è lo *stimolo funzionale*. È classico il concetto di Roux che nell'innesto di parti, l'esito favorevole dipende non soltanto dall'aver inserito il pezzo trasportato nelle vie dei succhi dell'ospite ed averne così assicurata la nutrizione e la sopravvivenza, ma ancora dall'averlo posto in condizioni di risentire l'influsso degli stimoli funzionali. Ed è noto da tempo quale valore abbia l'azione del carico nella evoluzione degli innesti ossei, e l'azione di tensione e di stiramento nell'innesto di osso e di tendini, e

l'azione dell'eccitazione nervosa e faradica nell'innesto di muscoli, e la carenza di funzione specifica negli innesti di tireoide e di paratireoide. Se questi stimoli sono presenti, l'innesto troverà nella funzione migliorate le condizioni dell'attecchimento ed assicurata la definitiva sua conservazione, ed incitate anche modificazioni richieste da nuove funzioni. Se essi mancano, pur essendo avvenuto l'attecchimento, seguirà una lenta diminuzione e quindi la scomparsa del tessuto innestato.

L'*età* dell'ospite ha pure importanza nell'esito dell'innesto, sia perchè più facili riescono nel periodo dell'accrescimento i processi di riparazione che determinano le connessioni fra ospite ed innesto, sia perchè i succhi durante il periodo dell'accrescimento contengono, secondo ogni verosimiglianza, sostanze capaci di attivare le proliferazioni e di rendere quindi più facile la sopravvivenza e la rigenerazione dei tessuti innestati. Non solo l'esperienza degli innesti ci dice che a parità di altre circostanze l'età giovanile dell'ospite è più favorevole per l'attecchimento, ma Carrel ha dimostrato che esiste un rapporto costante e rigoroso tra l'attività di una cultura di tessuto e l'età dell'animale da cui il plasma venne tolto, e l'aggiunta al plasma di estratti di organi di embrioni, favorisce spiccatamente l'accrescimento delle culture (Levi).

Deve infine essere ricordato che alcune *condizioni occasionali* dell'ospite sembra possano avere influenza sull'esito dell'innesto. Lo stato di salute dell'ospite e il vigore delle sue funzioni e della sua nutrizione sarebbe una condizione favorevole per l'attecchimento. Secondo Lexer nei malati di sifilide e di tubercolosi l'insuccesso degli innesti praticati nelle migliori condizioni sarebbe frequente. Secondo L. Loeb lo stato di gravidanza dell'animale ospite esercita una influenza sfavorevole sull'esito dell'innesto: e questa conclusione è in accordo con le osservazioni di Haaland in topoline gravide innestate con tumori, e con i risultati di P. Rous ottenuti in gravide innestate con carcinomi e con tessuti embrionali: mentre dissentono dalle osservazioni di Askanazy, secondo le quali inoculando pappe di tessuti embrionali in ratti, durante la gravidanza e l'allattamento, si ottengono formazioni teratoidi di volume molto più considerevole che non in ratti nor-

mali. Partendo dalla constatazione clinica e sperimentale che i tumori crescono assai lentamente in individui denutriti, cachettici o intossicati, o in preda a gravi infezioni, SCHÖNE ha ricercato se si potesse influenzare l'esito di attecchimento di innesti autoplastici della pelle inoculando sostanze diverse. Somministrò cloruro di sodio, ioduro potassico, cloruro di calcio, sublimato, arsenico, peptone, chinino, argento colloidale, alcool, cloroformio, formaldeide, e diverse qualità di sangue (sangue di bue, di rana, di pesce), senza riuscire ad impedire che l'innesto della pelle giungesse all'attecchimento.

QUALITÀ DELLA SEDE. — Non soltanto condizioni generali dell'ospite hanno influenza sull'esito dell'innesto, ma ancora condizioni locali dei tessuti nei quali avviene la deposizione.

È chiaro che i processi di imbibizione e di diffusione che regolano la nutrizione dei tessuti innestati nei primi tempi dopo il trasporto saranno molto facili ed attivi quando il tessuto dell'ospite che forma il letto dell'innesto possiede spazi ampi ed aperti attraverso i quali senza ostacolo si compiono gli scambi, o quando il frammento libero è deposto in una cavità sierosa abbondantemente fornita di succhi nutritizi. Mentre al contrario il tessuto innestato troverà condizioni molto difficili di scambi, se introdotto in un tessuto molto compatto e povero di vie sanguigne e linfatiche.

Inoltre per le necessità successive del ristabilirsi di una circolazione di sangue e del riallacciarsi di connessioni organiche tra ospite ed innesto, avrà notevole importanza che il tessuto nel quale avvenne la deposizione, sia capace di una vivace e pronta proliferazione, sicchè le parti confinanti si fondano e i vasi dell'ospite si inosculino con quelli dell'innesto o penetrino nei suoi interstizi.

I diversi tessuti hanno una diversa capacità a rispondere con reazioni cellulari alla introduzione di albumine estranee o a concedere l'esplicazione di reazioni umorali ; si parla a tale riguardo di tessuti sensibili e di tessuti indifferenti ; estrema sensibilità possiede la sierosa peritoneale, massima indifferenza la camera anteriore dell'occhio : esperimenti di innesto in questa regione

hanno concesso a SALTIKOW e a MARCHAND di ottenere un considerevole e lungo accrescimento di parti embrionali di specie diversa.

Per alcuni tessuti la condizione più favorevole per l'attecchimento è rappresentata dall'introduzione in mezzo a tessuti eguali. E questa condizione risulta tale, non soltanto perchè la identità o la affinità di struttura fra tessuti della stessa qualità elimina o attenua reazioni di difesa all'introduzione di un tessuto estraneo (1), e perchè i succhi di ciascun organo sono da ritenersi particolarmente adatti per la nutrizione dell'organo stesso, e perchè facilita la sostituzione delle parti distrutte, ma sopratutto perchè il tessuto innestato trova sicuramente nella nuova sede le richieste funzionali che sono adatte a stimolarne la nutrizione e la proliferazione.

Quando l'innesto viene eseguito con lo scopo di sostituire funzioni di moto o di sostegno, o di colmare perdite di sostanza-la scelta della sede non è libera ; alle qualità della sede dovrà quindi informarsi la scelta del tessuto da innestare ; è in questa circostanza che le ragioni di identità di tessuti trovano la prevalenza.

Quando l'innesto viene eseguito con lo scopo di sostituire funzioni di secrezione (e praticamente si tratta sempre di funzioni di secrezione interna) la scelta della sede è libera e sarà guidata dalla ricerca delle condizioni più favorevoli alla nutrizione dell'innesto. L'innesto nel connettivo sottocutaneo viene in generale preferito, perchè esso ha spazi ampi ed abbondanti, prolifera prontamente ed attivamente, e sembra appartenere alla categoria del tessuti indifferenti dal punto di vista immunitario. Tuttavia singoli tessuti dimostrano nell'innesto particolari affinità per determinate sedi, come del resto si osserva per le metastasi dei tumori.

TECNICA DELL'INNESTO. — Dalla tecnica dell'innesto dipende evidentemente il successo. È indispensabile per l'attecchimento che sia evitata ogni contaminazione : germi, anche poco virulenti troverebbero nel tessuto separato e trasportato e quindi

(1) Si ammette oggi la esistenza, non soltanto di una diversità di struttura dei plasmi fra le diverse specie e i diversi individui, ma anche fra i diversi tessuti,

poco atto a difendersi, un buon terreno di sviluppo: una infezione anche lieve verrebbe ad interrompere il tenue filo di vita che l'ospite offre all'innesto.

Nell'eseguire l'operazione dell'innesto sarà curata la giustapposizione della parte innestata all'ospite: perciò non solo la forma dell'innesto corrisponderà alla forma della sede e vi si adatterà in ogni punto, ma ogni attenzione sarà posta a che raccolte di sangue stravasato non vengano ad impedire questo contatto; per questo scopo è necessario badare alla scrupolosa emostasi del letto dell'innesto.

Le manovre necessarie per l'operazione dell'innesto saranno compiute con la costante preoccupazione di non portare danni agli elementi dell'innesto: questi troveranno già nella nuova sede molti ostacoli da superare per sopravvivere e per connettersi con il tessuto dell'ospite, ed avranno perciò bisogno di trovarsi in condizioni di perfetta integrità. L'essiccamento, il trattamento con liquidi caustici o disidratanti saranno con cura evitati, le lesioni meccaniche durante gli atti dell'innesto, dovranno essere ridotte e al minimo indispensabile.

***

Se come abbiamo ricordato, per l'esito dell'attecchimento di un innesto di tessuto vivo, tutte le condizioni passate in rapida rassegna dovranno essere soddisfatte, il caso più favorevole è offerto dall'innesto autoplastico.

Nell'innesto autoplastico infatti, esiste identità di costituzione tra ospite ed innesto, e i succhi nutritizi sono sicuramente adatti per essere utilizzati dagli elementi dell'innesto, e i tessuti affrontati potranno riunirsi come nella guarigione di una ferita, inosculandosi i vasi, saldandosi gli epitelii, fondendosi i connettivi. In assenza di ogni azione dannosa primitiva o secondaria dell'ospite sull'innesto, l'esito dell'attecchimento dipenderà unicamente dalle qualità del tessuto innestato, dalle qualità della sede, dalla tecnica dell'innesto; la conservazione dell'innesto attecchito dipenderà dalla funzione.

Nell'*innesto omoplastico* e nell'*innesto eteroplastico*, invece, le condizioni per l'attecchimento sono molto meno favorevoli: l'esito infatti dipende non soltanto dalle qualità dell'innesto e della

sede, e dalla tecnica, ma ancora da variabili e complesse proprietà dell'ospite. Il tessuto innestato sarà immediatamente ucciso se i succhi dell'ospite gli sono tossici: se non troverà adatti alla sua nutrizione i materiali che l'ospite gli fornisce, cadrà in rovina più tardi, allorchè avrà esaurite le proprie riserve utili a continuare per qualche tempo una vita ridotta; sarà pure condannato, se mancando la connessione dei tessuti e dei vasi, non si ristabilisce prontamente una circolazione di sangue, o se pur rifacendosi questa rimarrà insufficente o difettosa: o sarà tardivamente colpito dallo svolgersi di reazioni immunitarie cellulari o umorali.

Se in alcuni animali appartenenti ai bassi gradini della scala zoologica è possibile trapiantare con successo parti di un individuo su individui della stessa specie o di specie diversa (1), l'attecchimento di tali innesti si fa più difficile quando si salga agli animali superiori ed all'uomo. In queste specie esiste ben delineato il differenziale di famiglia, di specie, di individuo, e la differenza di struttura dei plasmi rappresenta un ostacolo all'attecchimento. R. ERDMANN ha riunito recentemente in una tabella le possibilità di trapianto autoplastico, omoplastico, eteroplastico.

---

(1) L'innesto eteroplastico è riuscito tra alcune specie vicine che sono capaci per lo più di dare prodotti misti con l'accopiamento. KOELITZ ha trapiantato con successo parti fra l'*Hydra polipus* e l'*Hydra oligactis*. LEYPOLDT fra il Lumbricus terrestris e lo Helodrilus longus (le parti trapiantate vennero constatate integre dopo 16 mesi) HARMS riuscì il trapianto di ovaie di *Helodrilus caliginosus* su *Lumbricus terrestris* (dopo un anno le ovaie erano ben conservate). MEISENHEIMER ha trapiantato le ovaie tra farfalle di specie divessa allo stato di larva: l'innesto era conservato quando l'animale raggiunse lo stato di perfezione. Negli insetti è possibile l'innesto eteroplastico, e gli organi trapiantati conservano durevolmente la funzione (MEISENHEIMER, KOPECK, FINKLER). BORN è riuscito a riunire parti di larve di specie diverse. HARRISON ha confermato questa possibilità: avendo unito nello stadio di larva parti di *Rana viriscens* e parti di *Rana palustris*, ottenne un animale perfetto col capo della prima e gli arti della seconda. HARMS trapiantò con successo le ovaie dal *Triton taeniatus* al *Triton cristatus* e dal *Triton* allo *Axolotl*.

L'innesto omoplastico riesce nell'*Hydra*, nelle planarie, nei vermi. Gli esperimenti di BORN, BRAUS, HARRISON, SPEMANN hanno dimostrato la possibilità del trapianto omoplastico di parti negli anfibi urodeli durante il periodo larvale.

Animali	Autoplastico	Omoplastico		Eteroplastico	
		Embrionale	Adulto	Embrionale	Adulto
Vermi		—	possibile (durata constatata: 11 mesi	—	possibile (durata: 8-9 mesi attività funzionale).
Celenterati	possibile in molte classi, ma non per tutte constatato sperimentalmente.	possibile allo stato di larva	possibile e durevole	possibile allo stato di larva	possibile e durevole.
Echinodermi . . .		idem	possibile	idem	possibile.
Insetti		possibile	possbiile	unione durevole fin dopo la metamorfosi	unioni larvali si conservano capaci di funzione nell'animale adulto.
Anfibii Urodeli . .	possibile	sicuro fin dopo la metamorfosi	apparentemente durevole	possibile non lungo tempo dopo la metamorfosi	verosimilmente durevole
Anuri	possibile	sicuro fin dopo la metemorfosi	non durevole, secondo alcuni, durevole secondo altri	possibile non lungo tempo dopo la metamorfosi	non durevole.
Pesci	possibile	possibile allo stato di larva	—	possibile allo stato di larva	non possibile un innesto durevole.
Rettili	possibile	—	possibile ma non durevole	—	possibile, ma non durevole.
Uccelli	possibile	possibile	non possibile, ma i tessuti embrionali sono più resistenti e spesso si osservano diversità nella durata della conservazione a seconda degli organi e dei rapporti di parentela.		
Mammiferi	possibile	possibile			

Durevole = riconoscibile morfologicamente e attivo funzionalmente.
— = non è conosciuta alcuna ricerca.

Rh. Erdmann, come risulta dalla tabella, ritiene dimostrata la possibilità dell'attecchimento durevole del trapianto omoplastico ed eteroplastico nei vermi, nei celenterati, negli echinodermi, negli insetti; considera impossibile (pur con qualche limitazione) questo attecchimento negli uccelli e nei mammiferi.

Per quanto riguarda il trapianto negli animali superiori e nell'uomo, non credo che questa affermazione negativa possa essere conservata nella sua forma assoluta, ma ritengo che l'innesto eteroplastico non attecchisce mai, mentre quello omoplastico di alcuni tessuti può attecchire (1).

* * *

L'innesto autoplastico che offre le migliori condizioni per l'attecchimento non può essere eseguito che in pochi casi. Molto più frequentemente troverebbe utile applicazione la pratica dell'innesto di tessuto vivo, se riuscisse possibile l'innesto omoplastico.

In ragione della grande importanza pratica che la riuscita di un innesto omoplastico presenterebbe, si sono tentati diversi artifizi per migliorarne la sorte, modificando le condizioni dell'ospite e quelle dell'innesto, nella speranza di rimuovere gli ostacoli all'attecchimento. La dimostrata possibilità di rendere più facile l'attecchimento dei tumori servì di guida e di incitamento.

Una serie di esperimenti venne eseguita coll'innesto ripetuto e successivo dello stesso tessuto nello stesso individuo: i risultati furono differenti, poichè in molti casi si manifestò una distruzione dell'innesto progressivamente più rapida (Scöhne, Fasiani), in altri invece sembra si ottenne l'attecchimento là dove prima erasi avuto un insuccesso. Mitchell ha cercato di modificare l'ospite con iniezione di peptone Witte: la tolleranza dell'innesto apparve diminuita. Schöne tentò di influire con l'alimentazione: parve che l'innesto omoplastico eseguito fra animali alimentati nello stesso modo fosse meglio tollerato, ma non si ottenne mai l'attecchi-

(1) La ristrettezza dello spazio non mi concede di addentrarmi nell'esame dei singoli dati; questi sono raccolti nelle monografie di Marchand, Donati, Borst, Lexer.

mento. Si è cercato di innestare tessuti dotati di intensa capacità proliferativa, nell'ipotesi che questi potessero più facilmente sopravvivere nell'ospite diverso: si innestarono perciò tessuti in via di neoformazione patologica, ottenuta mediante irritazione meccanica o chimica (LOEB, SCHÖNE, FASIANI). Si è tentato di trattare l'ospite con le albumine del datore e il datore con le albumine dell'ospite nella speranza di evitare reazioni immunitarie dannose per l'innesto o di rendere l'innesto resistente a queste reazioni (SCHÖNE, KEYSSER, FASIANI). Tutti questi tentativi riuscirono infruttuosi . Lo stato di parabiosi non ha migliorato la sorte dell'innesto omoplastico (SCHÖNE, KROSS, FASIANI).

Risultati positivi si ottennero invece coltivando in vitro per alcun tempo i tessuti dell'innesto e riportandoli successivamente nell'organismo (ERDMANN), oppure servendosi del trapianto omoplastico peduncolato (JANU, FASIANI). Su questi esperimenti di notevole importanza sarà detto più diffusamente in seguito: qui deve soltanto essere ricordato che il problema posto innanzi, dalla possibilità di modificare la sorte degli innesti omoplastici, ha ottenuto qualche soluzione.

IMPIANTO DI TESSUTI MORTI.

Nelle pagine precedenti abbiamo preso in considerazione unicamente l'esito favorevole e perfetto di un trapianto di tessuto vivo, vale a dire il suo attecchimento, ed abbiamo esaminato le complesse condizioni dalle quali dipende.

Non è però a credere che alla morte degli elementi del tessuto trapiantato corrisponda sempre l'insuccesso clinico dell operazione eseguita. Un insuccesso completo si ha quando l'innesto che muore viene espulso da una suppurazione acuta o lenta, o riassorbito così rapidamente che non vi è tempo per una graduale sostituzione.

Ma è pure frequente il caso che il tessuto innestato muoia completamente o nella sua massima parte e tuttavia venga raggiunto lo scopo che era stato proposto. Questo è possibile evidentemente soltanto quando si tratta di colmare perdite di sostanza

e di sostituire funzioni di sostegno o di trasmissione di movimenti : la sostituzione coll'innesto di funzioni di secrezione o di moto, presuppone la conservazione della vita dell'innesto.

Un esito favorevole di un innesto, anche se il tessuto muore, si ottiene anzitutto quando, essendo l'innesto stato deposto in un tessuto uguale, è data la possibilità ai tessuti dell'ospite di sostituire le parti innestate a mano a mano che queste vengono riassorbite con un tessuto di pari valore. Questo risultato può essere perfetto.

Un esito favorevole può pure essere ottenuto, quando l'innesto che ha perduto la vita dei suoi elementi, viene circondato da una densa capsula fibrosa che lo isola ed impedisce avvenga un riassorbimento ed una sostituzione : ma il valore funzionale di queste inclusioni di tessuti è certamente limitato, e, come dice Nageotte, non si può fare su di esse un affidamento sicuro, perchè sono incapaci di resistere a determinate cause di distruzione, contro le quali un tessuto vivente si trova protetto.

Analoghi risultati possono essere ottenuti anche quando per colmare perdite di sostanza dei connettivi o per guidare rigenerazioni, vengono inseriti in tessuti viventi, *tessuti morti*.

I primi impianti di tessuti morti vennero eseguiti da P. Bert, quando egli cercava di saggiare con l'innesto la capacità di sopravvivenza di parti separate dall'organismo : questo geniale sperimentatore che gettò le basi della dottrina degli innesti, aveva constatato l'apparente conservazione di parti trapiantate nel seno di tessuti sia dopo lunga separazione, sia dopo soggiorno in liquidi diversi (acidi ed alcali diluiti, alcool, glicerina, acqua distillata, acqua fenicata) o in alcuni gas, sia dopo esposizione a temperature basse od elevate, sia dopo completo essiccamento : egli ritenne che questi tessuti riprendessero la vita.

Allorchè le osservazioni di Ollier, Barth, Valan, Pascale ecc. ebbero dimostrato che nell'innesto dell'osso fresco la maggior parte del tessuto trasportato muore, ma tuttavia si ottiene lo scopo per il quale l'innesto era stato praticato, vale a dire la ricostruzione della parte perduta, numerose ricerche vennero condotte, sostituendo all'osso vivo, osso decalcificato o macerato, o bollito, o calcinato, o essiccato, o fissato (Valan, Barth, Pascale, Mar-

CHAND, MARTINI, ecc.) I risultati di queste ricerche sono ben noti (MARCHAND): mentre nell'impianto di osso decalcificato si assiste al riassorbimento del tessuto estraneo e alla sua sostituzione con una cicatrice fibrosa, senza notevole rigenerazione di tessuto osseo, l'osso morto (sia bollito, o fissato, o macerato, o calcinato) purchè conservi il suo contenuto in sali di calcio, si comporta (deposto in sede adatta) in modo simile al tessuto vivo : per opera degli elementi dell'ospite che lo circondano e penetrano nei suoi spazi si viene formando sul modello offerto, una deposizione di lamelle ossee : contemporaneamente alla neo-formazione procede il riassorbimento dell'osso morto, e si arriva progressivamente alla totale sostituzione con osso di nuova formazione. Secondo PASCALE e MARCHAND il processo è però più lento che non nel caso di innesto di osso vivo.

Anche per altri tessuti l'impianto di parti morte venne tentato. GLUCK (1881) portava nel cane, su perdite di sostanze del peritoneo, dello stomaco, della vescica lembi di stomaco e di intestino di cavallo disseccati e trattati con una soluzione di fenolo e di acido cromico : vide che già dopo poche ore dal trapiantamento si stabilivano connessioni di tessuto, e che successivamente la parte morta veniva a poco a poco sostituita da un tessuto connettivo proveniente dall'ospite.

Numerosi sperimentatori inserivano frammenti di nervi morti fra i monconi di un nervo reciso: GLUCK portava pezzi di nervo disseccato o bollito, o congelato, o trattato con fosfato acido di potassio : CAJAL nervi trattati con cloralio o cloroformio o bolliti o disseccati : GUIDI (1911), PELLECCHIA (1915) nervi trattati col metodo di FORAMITTI. Altri, per guidare la rigenerazione delle fibre nervose usavano tubi di osso decalcificato (VANLAIRE, GLUCK) o vasi arteriosi trattati con liquidi disinfettanti (v. BUNGER) o vasi venosi o arteriosi induriti in formalina, lavati, bolliti e conservati in alcool a 95° (FORAMITTI, CORTI).

Vasi morti o fissati (col calore, colla formalina, col sublimato) vennero usati nell'esperimento per ristabilire la continuità di arterie e vene resecate (CARREL, LEWIN e LARKIN, BODE e FABIAN, YAMANOUCHI, PERRIN, VILLARD e TAVERNIER, ecc.). Gli esami istologici eseguiti dopo periodi diversi dalla operazione, hanno di-

mostrato che lo scheletro elastico dei vasi costituisce una guida alla rigenerazione che procede dai tessuti vivi dell'ospite.

Tessuti fibrosi fissati servirono come sostanze di interposizione per plastiche articolari: SCHMERTZ usò membrane amniotiche trattate col metodo di FORAMITTI; BAER in un centinaio di casi interpose fra i capi ossei modellati a scopo di neoartrosi, tessuto di vescica di porco cromicizzata.

La cornea di cavallo fissata e conservata in formolo, venne inserita da SALZER in perdite di sostanza della cornea di coniglio: essa aderì ai tessuti vicini, conservò la trasparenza, e rimase priva di elementi cellulari, finchè lentamente venne penetrata da cellule e fibrille della cornea dell'ospite che a poco a poco la sostituirono del tutto.

Ma è merito di NAGEOTTE l'aver richiamata l'attenzione dei biologi e dei chirurgi sul problema dell'impianto di tessuti morti e sui vantaggi della loro pratica applicazione. Il concetto svolto da NAGEOTTE è il seguente: allorchè noi innestiamo un tessuto vivo che muore determiniamo condizioni sfavorevoli ad una ordinata rigenerazione; poichè i processi di autolisi che si compiono nei tessuti innestati conducono alla formazione di sostanze irritanti che richiamano i leucociti e destano intense reazioni formative del connettivo. E lo stesso avviene allorchè noi innestiamo tessuti conservati nei quali questi processi sono avviati o compiuti. Segue la naturale conclusione che in quei casi nei quali non è possibile ottenere la sopravvivenza e l'attecchimento del tessuto, è preferibile evitare la conseguenza di questa sofferenza dei protoplasmi, e ciò si ottiene interrompendo bruscamente e prontamente la vita nei tessuti che devono essere inseriti. Perciò tra i tessuti morti utili per l'impianto, rispondono in modo migliore i tessuti freschi rapidamente fissati con alcool o con formolo.

NAGEOTTE, deponendo nel sottocutaneo frammenti di tendini, di arterie, di nervi fissati o portandoli nella continuità degli organi corrispondenti, vide che questi tessuti non destavano alcuna apprezzabile reazione infiammatoria, aderivano alle parti vicine e venivano poi riabitati da cellule vive. Per questo risultato appariva indifferente che il tessuto fissato provenisse da un animale della stessa specie o di specie differente: importanti riu-

scivano invece quelle condizioni fisiche che ne concedevano la riabitazione, poichè questa rimaneva incompleta, o mancava in quei tessuti compatti la cui trama è impermeabile alle migrazioni cellulari (cartilagine, osso). NAGEOTTE trasse la conclusione che in tutti quei casi nei quali il risultato cercato da un innesto è d'ordine puramente meccanico, la chirurgia potrà usare con vantaggio tessuti fissati in luogo di tessuti vivi.

I risultati di NAGEOTTE (che corrispondono in parte a quelli delle esperienze precedentemente citate) vennero confermati nell'esperimento e nella Clinica : nell'esperimento, BUSACCA ha confermato il regolare procedere della rigenerazione delle fibrille nervose, quando un frammento di nervo fissato venga inserito in una perdita di sostanza di un nervo (1). BUSACCA, POLETTINI, REGARD hanno constatato il successo anatomico e funzionale perfetto dell'impianto di un tendine fissato fra i capi di un tendine reciso. IBANEZ ottenne 9 successi su 17 tentativi di inserire un frammento di vaso fissato nella continuità di arterie o di vene. Nella Clinica, oltre ai noti casi di SENCERT e di JALIFIER, devono essere ricordati gli ottimi risultati comunicati da PUELMA, in oltre 50 impianti di tessuti connettivi fissati : *fascia lata* (per la cura di ernie, di ptosi renali, di lussazione abituale della rotula, di anchilosi ossee), *tendini*, *cartilagine* (cranioplastica) : e i 17 casi di ALESSANDRINI che riguardano trapianti tendinei, plastiche articolari, nefropessie, isteropessie, plastiche di porte erniarie, riparazioni di ferite di nervi. Ed è interessante ricordare il caso sorprendente di DELREZ : impianto di rotula col tendine rotuleo e il legamento del quadricipite e le espansioni fibrose (raccolta asetticamente su di un cadavere fresco e fissata in alcool), in luogo di una rotula distrutta da una ferita da arma da fuoco. Il paziente, presentato dopo 4 anni, ha rotula libera e mobile ; l'articolazione compie movimenti quasi normali, la funzione dell'arto è perfetta.

Lo studio del processo consecutivo all'impianto di tessuti fissati, ha condotto NAGEOTTE ad interpretazioni personali che non possono essere integralmente accettate. NAGEOTTE in un tessuto

(1) Questi stessi favorevoli risultati erano stati constatati da GUIDI fin dal 1911, in ricerche dirette dal prof. ALESSANDRI.

considera due parti ben distinte: la trama connettiva e le cellule viventi che abitano questa trama inerte. Questa trama connettiva non è una parte trasformata del protoplasma, nè il prodotto di una secrezione cellulare, ma è un coagulo delle albumine contenute nell'ambiente interno, e si forma per differenziazione della sostanza fondamentale embrionaria senza alcuna compartecipazione del corpo delle cellule, e « non è più vivente del corallo dei polipi ». I fenomeni fisico-chimici che vi si svolgono sono il risultato dell'attività dei protoplasmi viventi che la abitano e non manifestazioni di una vita propria.

Secondo NAGEOTTE, quando si innesta un tessuto vivo si praticano in realtà due operazioni distinte che devono essere nettamente differenziate:

1º Si introduce in un organismo un frammento di trama connettiva inerte;

2º Si trasportano nello stesso tempo le cellule viventi che la abitano.

Le sostanze connettive sopportano una interruzione indefinita della loro funzione senza perdere le loro proprietà, ma questo non avviene per le cellule che sono dei complessi dotati di vita, e muoiono abitualmente in circostanze capaci di interrompere il corso dei fenomeni che in esse si svolgono. Queste sostanze connettive inerti, quando siano estirpate dal mezzo nel quale la loro attività si manifesta, anche se vennero conservate in un mezzo improprio alla vita, sono sempre capaci di riprendere posto in un essere vivente e di compiere di nuovo il loro ufficio, sotto la sola condizione che la loro organizzazione non sia stata alterata nelle disposizioni essenziali.

E poichè la trama connettiva rappresenta per molti tessuti la parte funzionalmente più importante, mentre le cellule rappresentano un elemento « banale e sostituibilea volontà » la conservazione di quella dopo l'innesto rappresenta la condizione più importante: nel caso particolare per esempio dell'innesto di un tendine, ciò che costituisce l'individualità del tessuto non è l'elemento cellulare, ma la sua struttura intercellulare: il conservare questa rappresenta il risultato favorevole.

La uccisione rapida di un tessuto per mezzo della fissazione, raggiunge lo scopo di conservare intatta la struttura dell'edificio intercellulare e di arrestare la vita delle cellule in essa contenute.

Allorchè questo tessuto fissato viene deposto in un tessuto vivente, vi aderisce intimamente ; le cellule morte contenute nelle maglie del connettivo vengono attaccate da elementi mobili dell'ospite e distrutte ; i fibroblasti venuti dalle parti viventi lo invadono e vi si stabiliscono al posto degli antichi abitatori. Si ottiene in tal modo la *riviviscenza del tessuto.* In tali circostanze, secondo NAGEOTTE, una trama connettiva disabitata è stata offerta alle cellule viventi dell'ospite, e queste vi sono penetrate e vi si sono stabilite : l'edificio riabitato ha ripreso il corso della vita momentaneamente interrotto e l'esito è quale sarebbe stato se un tessuto vivo fosse stato introdotto : soltanto qui è avvenuto che le cellule che lo abitavano vennero sostituite dalle cellule dell'ospite.

Secondo NAGEOTTE la trama che aderì e venne riabitata si conserva poi inalterata e diviene parte integrante dell'organismo vivente nel quale è stata inserita. Essa si salda al connettivo dell'ospite e non desta fagocitosi nè reazione formativa, e non viene attaccata nè incapsulata. Cosicchè si può veramente dire che l'edificio rivive, perchè ha conservato la sua individualità e non è stato sostituito. Soltanto tessuti compatti (cartilagine, osso) impediscono lo svolgersi di questi processi e rimangono tollerati senza essere riabitati che in parte.

Questa riviviscenza del tessuto fissato non è dimostrata, e il destino della trama connettiva deve essere considerato come quello di un corpo estraneo deposto nel seno di tessuti viventi. BUSACCA ha visto nelle sue esperienze di impianto di nervi fissati, che le fibre connettive in alcuni punti venivano disgregate e fagocitate, mentre in altri punti si conservavano a lungo, ma erano pure soggette ad un lento processo di lisi. BUSACCA stesso nell'impianto di tendine fissato, non osservò saldatura fra ospite e pezzo inserito, ma unicamente una unione dovuta a inclusione e a penetrazione degli elementi dell'ospite fra i fasci. La riabitazione avviene per la penetrazione dei fibroblasti dell'ospite negli inter-

stizi del tendine fissato ed è ora rapida e ricca, ora lenta e incompleta: ma le fibrille fissate vengono attaccate ed usurate mentre fibrille nuove si formano dagli elementi circostanti e da quelli immigrati: un nuovo tessuto si forma e si differenzia in tessuto tendineo giovane.

POLETTINI è giunto alle stesse conclusioni: tendini fissati inseriti in tendini vivi, o frammenti di tendini, di cornea, di cartilagine, di aorta, deposti nel sottocutaneo vengono anzitutto circondati da un sottile strato di connettivo giovane che li incapsula: poi nell'interno del tessuto penetrano cellule vive che ne scompaginano la trama e formano nuove fibrille connettive. Nel tendine impiantato, vecchi fasci fibrosi possono essere conservati coi loro primitivi caratteri anche dopo un tempo assai lungo, ma essi si mantengono estranei ed inerti di fronte ai processi che intorno si svolgono. Non si ha quindi riviviscenza, ma più o meno rapida sostituzione.

Ritorniamo quindi ai concetti dei più antichi sperimentatori dell'impianto di tessuti morti (PASCALE, GLUCK, CORTI, PERRIN, VILLARD e TAVERNIER, SALZER).

Ma se l'interpretazione di NAGEOTTE non può essere integralmente accettata, i fatti rimangono. Tessuti connettivi fissati con liquidi che interrompono rapidamente la vita e che possono essere facilmente allontanati. deposti nel seno di tessuti vivi, non destano reazioni infiammatorie, non richiamano leucociti, non provocano reazioni formative intense, ma aderiscono ai tessuti vivi, che li circondano di uno strato sottile di tessuto connettivo e vengono via via riabitati, secondo che la loro struttura lo consenta. Questa riabitazione deve essere intesa nel senso di una penetrazione di vasi e di fibroblasti che dànno origine a nuove fibrille. Il tessuto fissato in alcuni casi viene scomposto e riassorbito e sostituito da un tessuto nuovo che può diventare funzionalmente adeguato: in altri casi resiste molto a lungo, immerso nel tessuto vivo, senza causare disturbi.

Il suo còmpito principale rimane quello di essere guida alla rigenerazione cui offre un modello già pronto: le fibre fissate esplicano un'azione stereotropica sugli elementi che si neoformano ed ostacolano un eccessivo affollarsi di cellule connettivali e impe-

discono quindi la formazione di una cicatrice sclerosante (Busacca): nell'innesto di nervo dirige con sicurezza e rapidità le fibrille rigenerate: e non si può escludere che provveda alle cellule vive dell'ospite, materiale per la elaborazione di nuova sostanza fondamentale (Polettini).

TRAPIANTI DELLA PELLE.

La pratica del trapianto della pelle sembra sia sorta in India e usata sopratutto a scopo di rinoplastica. Celso, Galeno, Antillo e Paolo di Egina, fanno cenno a processi di ricostruzione del naso e delle labbra per mezzo delle plastiche cutanee per scorrimento. Nel medio-evo le famiglie Branca in Sicilia, Vianeo, Boiano, Ronzano, Pavoni in Calabria, possedevano la tecnica del trapianto della pelle, che usavano per riparare perdite di sostanza del viso e sopratutto per la ricostruzione del naso. A Gaspare Tagliacozzi spetta il merito di avere perfezionato la tecnica del trapianto peduncolato per la rinoplastica, col lembo tolto dal braccio, e di averne diffuso la conoscenza mediante la stampa e il successo di numerose operazioni. Il metodo porta ancora oggi il nome di metodo italiano.

La chirurgia riparatrice possiede nel trapianto peduncolato della pelle, condotto sia per scorrimento (*metodo di Celso*) sia per torsione del peduncolo (*metodo indiano*), sia per avvicinamento di parti lontane (*metodo italiano*), metodi perfetti di ricostruzione dei tegumenti. La pelle col suo tessuto sottocutaneo attecchisce *in toto* nella sua nuova sede, e conserva dopo la guarigione, tutte le qualità della pelle normale. Il lembo può essere *armato* con innesto precedente di cartilagine, di osso, di grasso. In tutti i casi nei quali è necessario ottenere un rivestimento perfetto, la autoplastica a lembo costituisce il metodo più sicuro. Inconveniente non insuperabile è l'attitudine coatta richiesta dal metodo italiano per un periodo di 10-15 giorni. Oshima, Mauclaire hanno inutilmente tentato di ottenere l'attecchimento di un lembo peduncolato omoplastico nel coniglio: io vi riuscii costantemente nel ratto. Finney trapiantò con successo un lembo peduncolato di pelle da

una sorella all'altra. Trapianti eteroplastici peduncolati dall'animale all'uomo, non riuscirono mai (Nelaton-Sedillot).

Il trapianto libero della pelle, era pure in uso nell'India per ricostruire il naso dalla pelle della regione glutea.

Baronio riferiva nel 1801 il caso di una donna, la quale, per dimostrare l'efficacia di un suo unguento, dopo aver staccato dalla sua coscia un lembo di pelle ed averlo presentato agli astanti, lo reimpiantò : e il caso di un ciarlatano, al quale egli stesso vide compiere il reimpianto di un lembo di pelle dell'avambraccio, constatandone l'attecchimento. Spinto da questi risultati eseguì tre esperimenti di trapianto libero autoplastico, seguìti da successo perfetto.

Singole osservazioni di esiti favorevoli del trapianto libero della pelle vennero in seguito comunicati da Carpue (1814), Bunger (1823), Netolitzki (1869). Ma spetta a Reverdin (1869) il merito di avere attirato l'attenzione universale sulla possibilità del trapianto, sulla facilità dell'attecchimento, e sulla importanza pratica del procedimento per condurre a guarigione le perdite di sostanza dei tegumenti.

All'idea di Reverdin di destare sulle ferite centri multipli di epidermizzazione, venne in seguito per opera di Ollier (1872) e di Thiersch (1886) sostituito il concetto di trasportare ampi lembi dermo-epidermici. Le Fort (1872), Wolf (1875), Ceci (1891), Krause (1893) ripresero l'uso del trapianto libero di pelle intera. v. Mangoldt (1895) propose ed attuò la semina dell'epitelio: Braun (1921) l'impianto di frammenti dermo-epidermici nelle granulazioni.

***

Innesti dermo-epidermici. — Reverdin raccoglieva piccoli pezzi di pelle (mm. 2-6 di lato) mediante una lancetta da salasso infissa a piatto, e li portava su granulazioni sane, e li fissava con striscie di cerotto. Raccomandava l'uso di lembi piccoli e sottili che venivano deposti in numero sufficiente sulla superficie della ferita, a piccola distanza gli uni dagli altri. Egli riteneva che le nuove cellule di rivestimento non provenissero da quelle trasportate, ma da una trasformazione (determinata dall'innesto)

delle cellule delle granulazioni in cellule epidermiche : e tendeva ad ottenere numerosi centri di epidermizzazione, che confluivano ed esercitavano un'azione stimolante sulla proliferazione dei bordi della ferita.

Thiersch riconosceva l'origine del nuovo dal vecchio epitelio trasportato : affermava l'opportunità di preparare il letto dell'innesto allontanando le granulazioni, in modo da offrire al lembo una ferita fresca alla quale potesse più facilmente aderire : inoltre introduceva l'uso di lembi assai ampi, raccolti col rasosio, e distesi accuratamente in modo che i bordi giungessero a contatto : riteneva necessario che il lembo non comprendesse soltanto l'epidermide ma ancora i corpi papillari e uno strato dello stroma fibroso : e infine consigliava di ricavare il materiale per l'innesto dallo stesso individuo.

Questi concetti rappresentano oggi ancora il fondamento della pratica dell'innesto dermo-epidermico.

Non mi diffonderò sulla tecnica, universalmente nota : ricorderò soltanto che, per quanto si riferisce al letto dell'innesto, il trapianto riesce sia su ferite operatorie recenti, sia su superfici coperte da granulazioni buone (dure, a grossi nodi, poco sanguinanti, con minima secrezione), meno sicuramente su perdite di sostanza recentemente causate dà traumi e sempre contaminate. Lo scopo cui deve tendere il chirurgo è quello di preparare al lembo le migliori condizioni per un perfetto attecchimento su tessuti sani, e perciò la pratica di allontanare le granulazioni (che sempre tendono alla retrazione e che possono contenere germi virulenti) e di escidere tessuti infiltrati e sclerotici, sembra sia preferibile. Grande cura deve essere posta ad assicurare la perfetta emostasi del letto e ad allontanarne i coaguli, in modo che l'adesione riesca perfetta. Il lembo raccolto con arte, deve essere di uniforme spessore e tagliato in modo che comprenda l'epidermide e le papille ed uno strato del derma : l'aver raggiunto la opportuna profondità è indicato dalla comparsa sulla ferita residua, di numerose piccole punteggiature sanguinanti. Alcuni consigliano di dare al lembo la maggiore sottigliezza possibile (Hübscher-Ombredanne) per aumentare le probabilità di attecchimento : ma il risultato finale è migliore se uno strato del

derma viene trasportato e rimane conservato dopo l'innesto. Il lembo portato sul terreno preparato, deve essere disteso con cura, superando lievemente i bordi della ferita : se diversi lembi sono necessari, devono essere esattamente giustapposti, ad evitare che cicatrici evidenti segnino poi gli interstizi. Per il trattamento successivo noi usiamo la medicazione asciutta, deponendo sulla superficie innestata un foglio di garza sterile che viene fissata ai bordi, e su di questo in seguito altri strati di garza che vengono rinnovati nella medicatura : altri usano pomate, o tessuti impermeabili, o tessuti impregnati di paraffina, o lamine d'argento, o lasciano scoperto senza medicatura. Ciascun procedimento ha i suoi vantaggi e i suoi inconvenienti : la medicazione asciutta esercita azione assorbente e impedisce il ristagno degli essudati, ma aderisce ai lembi col rischio di staccarli quando viene rinnovata : le pomate e gli impermeabili impediscono questa aderenza, ma sono poco favorevoli al decorso della guarigione : il trattamento all'aria libera permette l'accumularsi dei secreti e il loro essiccarsi sugli innesti.

Se l'innesto fu autoplastico, l'attecchimento dei lembi è la regola : i lembi aderiscono tenacemente alla superficie sulla quale vennero deposti : la colorazione pallida delle prime ore diviene poi rosea o bluastra : gli strati epidermici superficiali si sollevano e si staccano e al disotto di questi appare un rivestimento sottile continuo : la esfogliazione abbondante degli strati epidermici superficiali continua a lungo dopo la guarigione ; alla colorazione rossa succede una tinta pallida, o bruniccia per pigmentazione. Come esito definitivo, in molti casi, il rivestimento ottenuto è una pelle sottile, secca, aderente che tende a retrarsi più o meno fortemente. Ma non è raro che si ottengano dagli innesti dermo-epidermici delle riparazioni con pelle di assai miglior valore : se la guarigione avvenne senza formazione di granulazioni, si trova dopo molti mesi nella regione riparata, una pelle leggermente rosea che ha raggiunto il livello della pelle circostante, è mobile sui piani sottostanti, talora sollevabile in pieghe, e possiede frequentemente normale sensibilità tattile e termica e non mostra segni di retrazione cicatriziale (Jungengel, Urban, Goldmann). E questo miglior risultato dipende certamente dalla qualità del

processo che segue al trapianto (v. in seguito), e perciò dalle condizioni offerte al lembo e dalla tecnica dell'innesto : se queste sono tali che possa avvenire l'adesione perfetta, il pronto ripristino della circolazione, e quindi la sopravvivenza dei tessuti trasportati, il risultato definitivo sarà la conservazione della pelle colle sue fibre connettive e la sua trama elastica. Se invece non avvenne il pronto ripristino della circolazione e gli elementi del derma caddero in necrosi e seguì un'abbondante proliferazione del connetivo dell'ospite, il nuovo tessuto tende poi alla retrazione cicatriziale.

Un risultato migliore si ottiene quando il letto dell'innesto è costituito da una ferita chirurgica recente, e la regione è riccamente vascolarizzata, e il difetto da riparare non è troppo esteso.

INNESTI DI PELLE INTERA. — Il metodo, noto da gran tempo, va sotto il nome di KRAUSE (1895) che se ne fece sostenitore deciso e ne regolò la tecnica e ne vantò i risultati. Da noi CECI (1891) comunicava brillanti successi in numerose pubblicazioni. KRAUSE indicò i fattori del successo in tre punti fondamentali: asepsi rigorosa, operazione a secco, preparazione adatta del letto dell'innesto.

Secondo KRAUSE il letto dell'innesto deve essere una ferita fresca : se il difetto di sostanza è rappresentato da una superficie granuleggiante o da una vecchia ulcera, il tessuto patologico deve essere esciso fino a scoprire tessuti sani e bene vascolarizzati : se si depongono i lembi su tessuto di granulazione e si ottiene l'attecchimento, succede una deformazione secondaria del rivestimento per il successivo retrarsi della cicatrice connettiva. YOUNG e DAVIS invece innestano sulle granulazioni e registrano successi identici a quelli dell'innesto su ferite fresche : DAVIS ritiene che in tali condizioni, non solo l'operazione è più rapida e più semplice, ma più rapido e sicuro avviene il ripristino della circolazione di sangue nel lembo. L'emostasi del letto dell'innesto deve essere perfetta e ottenuta non mediante l'allacciatura dei vasi, ma per compressione e torsione : se l'emorragia è ribelle, meglio applicare una medicazione sterile compressiva e rimandare il trapianto.

Per scolpire il lembo serve la pelle della superficie anteriore della coscia o della faccia volare del braccio o dell'avambraccio : quest'ultima è più adatta per riparare perdite di sostanza al viso.

Per potere riunire i bordi della ferita così prodotta, è opportuno tagliare un lembo elittico, che verrà poi preparato secondo la forma del difetto da riparare, tenendo conto della retrazione immediata che può essere calcolata a circa un terzo. KRAUSE stacca il lembo di pelle intera senza l'adipe sottocutaneo: altri (v. ESMARCH, v. LANGENBECK, HENLE e WAGNER, YOUNG, ecc.), raccolgono la pelle col suo grasso e separano questo in seguito colla forbice. In alcuni casi venne usato con successo l'innesto della pelle collo strato adiposo (HIRSCHBERG, KRAUSE, ISELIN, LEXER): il rivestimento che si ottiene è più morbido e mobile; ma l'attecchimento è meno sicuro e secondo LEXER l'uso dei lembi con grasso dovrà essere limitato a coprire regioni assai ricche di vasi (guancia).

Il lembo deposto sul letto preparato vi aderisce rapidamente. KRAUSE non usa alcuna sutura, LEXER, DUBREUIL e NOEL ed altri preferiscono fissare ed affrontare i bordi con alcuni punti. La medicazione con garza asciutta (YOUNG usa la medicazione umida, e la copre con strato impermeabile) deve essere rinnovata dopo 3-4 giorni.

Dapprima i lembi appaiono pallidi, poi cianotici, di solito più o meno succosi: dopo 7-8 giorni mostrano un colorito roseo. Gli strati epiteliali superficiali si staccano, ma vengono prontamente rigenerati dalle parti profonde. La guarigione avviene bene, sia usando lembi piccoli, sia lembi assai ampi (KRAUSE ottenne l'attecchimento di lembi di 25 × 8 centimetri; LEXER ricostruì una intera guancia colle vicine regioni temporale e cervicale), ed è raggiunta in 3-6 settimane.

I lembi attecchiscono sul muscolo, sulle fascie, sul connettivo, sul periostio, sulla dura, sull'osso scalpellato., sia spugnoso, sia compatto. Quando l'attecchimento è perfetto, la pelle (innestata su parti molli) è mobile e sollevabile in pieghe, resistente alle pressioni, di colore e aspetto normali. Per qualche tempo può apparire pallida o pigmentata (LEXER) o cianotica (DAVIS). Vi ricrescono i peli, per quanto in numero ridotto; la sensibilità ritorna lentamente. Inoltre questa pelle è capace di compiere funzioni normali: diventa col riscaldamento altrettanto umida come la pelle normale vicina, per secrezione di sudore (KRAUSE).

Gli esiti sono indicati dalle cifre di KRAUSE, HENLE e WAGNER, LEXER, DUBREUIL e NOEL. KRAUSE su 100 innesti registrò soltanto 4 insuccessi. HENLE e WAGNER in 51 trapianti ottennero 30 guarigioni complete, 8 incomplete e 13 insuccessi: una buona parte di questi riguardano tentativi di riparare ulceri varicose callose. In un caso riuscì perfetto il trapianto di pelle coi peli. LEXER ebbe pieno successo in due terzi dei casi: ritiene che l'attecchimento avvenga in quasi tutti i casi nell'innesto su ferite fresche e su parti molli ben nutrite, mentre il successo è meno costante nell'innesto su ferite granuleggianti e su ulcerazioni croniche. Secondo DUBREUIL e NOEL, gli insuccessi sono eccezionali.

***

La semina di epitelio (v. MANGOLDT, NOESKE) si distingue dalle altre forme di trapianto di pelle, per il fatto che non già striscie o lembi di pelle vengono tratti dalla superficie per mezzo di incisioni più o meno profonde, ma invece particelle di epidermide vengono raccolte raschiando la superficie della pelle. Dopo aver convenientemente preparato la parte, un rasoio tenuto verticalmente raschia gli strati superficiali con manovre ripetute, mentre sulla superficie vengono versate alcune goccie di soluzione fisiologica. Si gettano i primi prodotti che contengono gli strati cornei e i germi della pelle, e si continua la manovra, finchè, raggiunti gli apici delle papille, si ottiene da questi una emorragia: questo è il segno di avere raggiunto lo strato germinativo e di avere perciò con sicurezza raccolto cellule dello strato basale, capaci di sopravvivere e di rigenerare. La pappa epiteliale così ottenuta viene distesa sulla superficie granuleggiante o cruenta. Degli innumerevoli frammenti deposti alcuni prendono piede, attecchiscono e moltiplicano i loro elementi: piccole isole epiteliali compaiono sulla superficie scoperta, che a poco a poco si ingrossano, come le colonie dei germi sulla gelatina, finchè si toccano coi bordi e confluiscono. Il rivestimento ottenuto dalla semina è di assai scarso valore, perchè la pelle rimane sottile e secca e tende ad essere ulcerata ed erosa.

L'impianto della pelle nelle granulazioni, già usato da POLLOCK e ALGLAVE e consigliato da BRAUN, venne inteso come procedimento di eccezione da adottare in quei casi nei quali, per le condizioni sfavorevoli del terreno, la deposizione dei lembi in superficie non è seguita da successo. Mentre tutti gli altri metodi dell'innesto richiedono una lunga e penosa preparazione delle granulazioni, i pezzi di pelle infissi in profondità, attecchiscono e diventano centri di epidermizzazione, anche su granulazioni molli, vitree, ricche di germi, coperte di pus icoroso (BRAUN).

Piccoli lembi alla THIERSCH vengono divisi in frammenti di 2-4 mm.; questi frammenti in grandissimo numero, vengono infissi nella profondità delle granulazioni mediante una pinzetta o un ago. Già dopo pochi giorni (o talora dopo settimane) compaiono isole epiteliali che si estendono e confluiscono. Il rivestimento che ne residua è un rivestimento cicatriziale al quale non si deve chiedere più di quanto può dare. Tuttavia WILDEGANS dall'esame di 32 casi trae la conclusione che, se la pelle residua è priva di peli, di ghiandole sebacee e sudorifere e di pori, tuttavia non ha il carattere delle cicatrici, mostra una struttura papillare irregolare, non tende a retrarsi, ha sufficiente resistenza, e, per la neoformazione di fibre elastiche, può acquistare mobilità.

Ciascuno di questi procedimenti trova la sua indicazione.

Il *trapianto peduncolato della pelle* fornisce senza dubbio i migliori risultati anatomici e funzionali, e in mani sperimentate è di esito sicuro. In tutti quei casi nei quali è indispensabile ottenere un rivestimento di pelle resistente, elastica, morbida, o di pelle provvista di peli, dovrà essere per primo considerato. Secondo OMBREDANNE, di fronte a questo, tutti gli altri procedimenti non rappresentano che dei ripieghi. Il metodo per scorrimento trova il suo uso più frequente per la riparazione di ferite residue alla escissione di cicatrici o di tumori e di ulcerazioni : il metodo indiano, per le plastiche del viso, il metodo italiano per la rinoplastica, per coprire il calcagno, la pianta del piede, il palmo o il dorso della mano, le regioni prossime ad una articolazione, le estremità di un moncone che non deve essere accorciato, ecc.

Risultati meno sicuri e meno pefetti fornisce il *trapianto libero della pelle intera*, e tuttavia il suo uso deve essere posto in concorrenza coll'uso del lembo peduncolato, di fronte al quale presenta il notevole vantaggio di evitare la posizione coatta del paziente e di permettere la raccolta del lembo in regioni di elezione.

Il *metodo di* THIERSCH fornisce in generale un rivestimento di minor valore, poichè sovente tende a retrarsi e si conserva anelastico e secco e sensibile alle minime azioni traumatiche. La sua applicazione è quindi da evitarsi là dove la parte deve sopportare pesi o attriti o distensioni nei movimenti. Ma d'altro canto è l'unico procedimento che permetta la riparazione rapida di perdite di sostanza assai estese come quelle che residuano alle ustioni : è inoltre di esecuzione assai facile e di esito sicuro : e se le condizioni del terreno sono adatte e la tecnica fu perfetta, è possibile ottenere un rivestimento mobile e ben nutrito e resistente, simile a quello dato da un innesto di pelle intera. L'innesto dermo-epidermico alla Thiersch, rimane quindi il procedimento fondamentale dell'innesto libero della pelle, per riparare perdite estese dei tegumenti, percoprire parti che non debbano subire pressioni considerevoli, per tappezzare cavità : venne pure usato con qualche successo per riparare difetti delle mucose (labbro, guancia, congiuntiva, naso, uretra) o per costruire nuovi canali (uretra, dotto di Stenone, vagina, esofago).

La *semina dell'epitelio* fornisce un rivestimento poco resistente e la sua indicazione rimane limitata a quei casi nei quali il materiale di innesto non può essere tratto che da superfici ristrette (estese ferite da ustioni nei bambini) o quando si tratta di epitelizzare cavità profonde e anfrattuose, nelle quali la deposizione di lembi di Thiersch non riesce agevole.

Sul procedimento dell'*impianto nelle granulazioni* esiste scarsa esperienza : l'indicazione posta da BRAUN è quella di ferite estese, coperte da granulazioni inadatte all'innesto di Thiersch o di pazienti agitati che non conservano la immobilità della parte trattata : ma si riesce sempre a modificare in modo opportuno le superfici granuleggianti, e il caso di pazienti durevolmente insensati non è comune. L'indicazione è quindi assai limitata, poichè il rivestimento che si ottiene presenta tutti gli inconvenienti di quello sorto da centri multipli di epidermizzazione.

***

L'*innesto autoplastico* della pelle negli animali e nell'uomo è seguìto da attecchimento : se tutte le condizioni furono favorevoli questo attecchimento è perfetto, vale a dire tutto il tessuto o la sua massima parte sopravvive, si unisce ai tessuti della nuova sede mediante una cicatrice lineare e rimane definitivamente conservato : se alcune parti cadono in necrosi, vengono sostituite dalla rigenerazione dei tessuti dell'innesto e dell'ospite.

Il processo che segue all'innesto dermo-epidermico non è diverso nelle linee essenziali da quello che segue all'innesto della pelle intera. Innanzi tutto avviene una adesione tra innesto ed ospite, mediante uno strato di essudato fibrinoso : quanto più questo strato è sottile, tanto più favorevoli saranno le condizioni per l'attecchimento.

Seguono, ai bordi e nel fondo della ferita per un brevissimo tratto, come nella guarigione delle ferite, i segni della infiammazione, con riempimento dei vasi, emigrazione di leucociti, proliferazione rigenerativa delle cellule connettivali e vasali. La unione provvisoria diventa definitiva per l'organizzarsi dello strato fibrinoso e per il penetrare di un connettivo ricco di giovani vasi negli strati più profondi del lembo. Secondo GARRÈ i primi segni di questa penetrazione si constatano già alla nona ora. Nei casi favorevoli è minima, sicchè si trova nell'innesto soltanto quella quantità di giovane tessuto che è necessaria alla definitiva fissazione. Invece nei casi in cui la cute del lembo subì gravi danni nella sua vitalità, avviene una sostituzione del vecchio tessuto per mezzo del tessuto giovane dell'ospite.

Nel *lembo innestato* si svolgono processi degenerativi e rigenerativi ora lievi, ora intesi.

L' *epitelio di rivestimento* mostra nei primi giorni fenomeni degenerativi in seguito ai quali lo strato corneo e lo strato reticolare superficiale vanno perduti (GARRÈ). Negli innesti di pelle intera, secondo ENDERLEN, la degenerazione interessa tutti gli strati e soltanto alcune parti dell'epitelio basale e degli annessi rimangono conservate. Secondo BRAUN, HENLE, BERTONE, può invece avvenire la conservazione di quasi tutto il rivestimento : la proliferazione

degli epitelii dello strato basale, e di quelli delle ghiandole e delle guaine dei peli, ripara poi prontamente le parti perdute. Anche l'epitelio dell'ospite prolifera e si avanza verso i bordi dell'innesto e si salda all'epitelio dell'innesto. ENDERLEN ritiene che negli innesti di pelle intera l'epitelio dell'ospite abbia una parte prevalente nel ricostruire il rivestimento. Ma le osservazioni di WAGNER e HENLE nell'uomo (trapianti di pelle con peli) e quelle di SCHÔNE, BERTONE, MAUCLAIRE negli animali, dimostrano che i caratteri propri del tegumento trasportato rimangono conservati: SCHÔNE reimpiantando un ampio lembo di pelle sul dorso del topolino, dopo averne invertita la direzione, constatò che dopo l'attecchimento, nella zona della pelle corrispondente all'innesto, la direzione dei peli si conservò definitivamente opposta a quella dei peli circostanti. BERTONE, innestando pelle dell'addome sull'orecchio del coniglio ha osservato che sulla parte innestata cresce rigoglioso un ciuffo di peli sottili e lunghi con i caratteri dei peli della pelle addominale. MAUCLAIRE innestò lembi autoplastici di pelle bianca sulla nera e vide crescere sull'innesto peli bianchi.

Il *tessuto fibroso della pelle* si presenta nei primi giorni tumefatto, edematoso, dissociato nelle sue fibre, infiltrato di leucociti. Secondo ENDERLEN tutto o quasi tutto questo tessuto degenera e viene sostituito. Secondo HENLE, BRAUN, BERTONE, il connettivo del derma presenta soltanto leggere e temporanee alterazioni: nella prima settimana si osserva edema, ispessimento e dissociazione delle fibre e lieve infiltrazione cellulare, ma la massima parte del tessuto supera il passeggero danno, rimane in vita e ricupera aspetto normale. Il tempestivo ripristino della circolazione ha decisiva importanza per la conservazione di questo tessuto.

Anche per quanto riguarda la sorte delle *fibre elastiche* vennero emessi opposti giudizi: ENDERLEN ritiene che la trama elastica muore e che la rigenerazione avviene dalle fibre elastiche dell'ospite, ed è completa soltanto dopo un tempo assai lungo. HENLE, BRAUN, BERTONE hanno invece constatata la conservazione delle fibre elastiche dell'innesto: secondo HENLE ciò avviene tutte le volte che la guarnigione non fu turbata: secondo BRAUN il persistere della trama elastica costituisce la condizione essenziale per il favorevole risultato dell'innesto.

Una parte dei *vasi* del tessuto innestato degenera e scompare (Garré), ma una parte maggiore o minore rimane sicuramente conservata e serve al ripristino della circolazione: in esperimenti di iniezione dopo l'innesto Enderlen nell'uomo, Henle e Fasiani nel coniglio, constatarono in seconda giornata il passaggio della massa di iniezione dai vasi dell'ospite nei vecchi vasi dell'innesto: Garré vide i vecchi vasi riprendere la funzione al 3° giorno. L'unione fra i vasi dell'ospite e quelli dell'innesto avviene per inosculazione (Thiersch, Garré, Jungengel, Enderlen, Marchand). Si discute se la conservazione dei vasi sia definitiva o se i nuovi vasi riabitino le vecchie vie e progressivamente le sostituiscano: nel l'endotelio vennero constatati fatti degenerativi e rigenerativi, ma rimane incerto se questi ultimi siano dovuti alla attività di elementi dell'innesto sopravvissuti, oppure rappresentino proliferazioni di elementi dell'ospite. È verosimile che i due processi avvengano l'uno accanto all'altro. Certamente sopravvive la tonaca elastica dei vasi, poichè la si ritrova integra lungo tempo dopo l'innesto, quando i vasi della cicatrice ne sono privi (Braun).

Nuovi vasi penetrano nell'innesto dai bordi e dal fondo e si diramano nel tessuto innestato. L'entità di questa neoformazione vasale è differente da caso a caso, ed evidentemente in rapporto inverso coll'entità del ripristino delle vecchie vie vasali.

In un primo periodo la circolazione del sangue rimane imperfetta e si osservano i segni della iperemia passiva e della stasi (Enderlen, Henle, Schöne, Fasiani): durante questo periodo si osserva edema, emigrazione di leucociti, dilatazione dei vasi, poi lentamente le condizioni giungono alla norma.

Gli *annessi della pelle* incontrano una sorte differente nei diversi casi: talora ghiandole sebacee, ghiandole sudoripare, peli, muscoli lisci, rimangono conservati nell'innesto di pelle intera (Braun, Henle, Bertone), altre volte degenerano in parte. Dai resti delle ghiandole sudoripare procede, anche nei casi più sfavorevoli, una rigenerazione del rivestimento.

Il *grasso sottocutaneo* secondo Braun si conserva e attecchisce, per quanto appaia nei primi giorni infiltrato di sangue. Può neoformarsi in breve tempo anche quando non venne innestato.

La *sensibilità* dei lembi riappare dopo 6-8 settimane (Henle).

Secondo Goldmann occorrono 2-3 mesi perchè, nelle migliori condizioni, si ottenga il ripristino perfetto. Krause, Henle e Wagner notarono che il ritorno della sensibilità inizia ai bordi, mentre nelle parti centrali l'anestesia persiste a lungo: ritennero perciò che i nervi rigenerati giungano dai bordi e non dal fondo. Goldmann, invece, osservò che la sensibilità ritorna in singole regioni che appaiono come isole sensibili circondate da zone di anestesia: col procedere della rigenerazione queste isole confluiscono finchè tutto il lembo diventa sensibile: conclude da ciò che la rigenerazione avviene sia dai bordi, sia dal fondo.

In complesso possiamo concludere con Henle che i processi che si svolgono in seguito all'*innesto autoplastico della pelle* non sono sempre identici. Sia le manifestazioni degenerative dei tessuti del lembo innestato, sia le reazioni dell'ospite, sono in alcuni casi assai lievi e passeggere, in altri casi intense e durevoli. Accanto ai casi nei quali la massima parte degli elementi della pelle innestata degenera e viene sostituita da elementi di nuova formazione, provenienti in piccola parte dall'innesto, in parte preponderante dall'ospite (Enderlen), vi sono casi nei quali si constata la sopravvivenza quasi integrale dei tessuti innestati e la loro definitiva conservazione, mentre l'ospite non fornisce che i mezzi per creare connessioni di tessuto e connessioni vascolari. Questi casi rappresentano il risultato ideale.

La condizione essenziale che determina la sorte dell'innesto, appare il rapido e sufficiente ripristino, della circolazione sanguigna. Se questa riprende, i tessuti normalmente nutriti si comportano come tessuti normali, e i segni della degenerazione che eransi mostrati nel primo periodo dopo il trapianto, scompaiono rapidamente. Se la ripresa della circolazione ritarda, i tessuti non tollerano a lungo impunemente questa mancanza: l'epitelio, più resistente, rimane vivo in quantità maggiore o minore, il tessuto connettivo più sensibile cade in necrosi, e viene riassorbito e sostituito.

Le cause che impediscono il rapido ripristino della circolazione, e che agiscono nell'avviare l'uno o l'altro processo, sono verosimilmente dovute alle condizioni sfavorevoli dei tessuti della sede dell'innesto e ad errori di tecnica (imperfetta adesione del lembo, infezione, ecc.).

La sottigliezza dei lembi di THIERSCH rende più facile la sopravvivenza e la conservazione dei tessuti dei lembi, i quali sopportano meglio lo stadio della nutrizione per imbibizione e ricevono più facilmente connessioni vasali. Ma anche i lembi di pelle intera, se le condizioni del letto sono buone, possono evolvere favorevolmente. Secondo PLESSING, i lembi alla THIERSCH devono avere un certo spessore, in modo che venga compreso in essi lo strato fibroso che contiene la rete vascolare orizzontale sottopapillare: se questa rete è conservata, appena in un punto qualunque si stabilisca una comunicazione fra i vasi dell'ospite e quelli dell'innesto, il sangue si diffonde in tutti i vasi, e trova passaggio dalla rete basale alle singole anse papillari. Se invece la pelle trasportata è sottile e contiene soltanto papille, il processo dell'unione dei vasi deve compiersi separatamente per ogni papilla e sarà quindi più difficile e più lento. Tuttavia, dal confronto fra i processi che seguono agli innesti di THIERSCH e agli innesti di KRAUSE, risulta che nei primi in generale sono meno estesi e profondi i fatti degenerativi e che la rigenerazione e la rivascolarizzazione si compiono più rapidamente: e ciò è in accordo col più facile attecchimento di questi.

La *capacità di sopravvivenza* degli elementi epiteliali della pelle, in rapporto con la capacità di attecchire dopo un periodo più o meno lungo di conservazione fuori dell'organismo, venne calcolata da alcuni ricercatori in un tempo assai lungo (un mese! WENTCHER). Ma la massima parte di queste osservazioni, presta il fianco alla critica per le insufficienti prove dell'attecchimento e per il frequente uso di lembi omoplastici. Ma alcuni risultati rimangono inattaccabili: è anzitutto accertato che lembi dermo-epidermici alla THIERSCH separati e conservati in soluzione fisiologica o in camera umida per 24-28 ore, e trapiantati poi in modo autoplastico, attecchiscono come lembi freschi: e questo modo di procedere viene consigliato quando, nell'eseguire una operazione di innesto, non si riesca a frenare il gemizio di sangue dalla superficie cruenta e sia opportuna una attesa, e si voglia approfittare della narcosi in atto per il prelievo di lembi (WENTSCHER, DAVIS, ecc.). WENTSCHER ha inoltre dimostrato che lembi autoplastici di pelle umana, conservati per 7-14 giorni in tubi sterili, su garza legger-

mente umettata con soluzione fisiologica e deposti poi su superfici muscolari nude, granuleggianti, mostrano segni di proliferazione rigenerativa. BURKHARDT nel cane ha constatato che lembi di pelle possono attecchire nell'innesto autoplastico dopo che vennero conservati fuori dell'organismo per 8-12 giorni. TAKAHASHI e MIYATA ottennero l'attecchimento della pelle umana dopo 11 giorni di conservazione a 7° C. Le vecchie esperienze di MARTIN avevano posto in evidenza l'influenza della temperatura e del modo di conservazione: i lembi di pelle attecchivano nelle seguenti condizioni:

a 0°C dopo essere stati conservati 96 ore all'aria libera o 108 in tubo chiuso

a 6°C dopo essere stati conservati 82 ore all'aria libera o 108 in tubo chiuso.

a 15° dopo essere stati conservati 60 ore all'aria libera o 72 in tubo chiuso.

a 20° dopo essere stati conservati 36 ore all'aria libera o 36 in tubo chiuso.

a 28° dopo essere stati conservati 6 ore all'aria libera o 7 in tubo chiuso.

***

L'*innesto omoplastico della pelle* riesce in alcuni animali inferiori nei quali riesce ugualmente il trasporto omoplastico di altri tessuti e di intere parti. LEYPOLDT ha dimostrato in modo esatto, che nel lombrico l'innesto di pelle da un individuo all'altro è seguito da attecchimento, e che la parte innestata si conserva inalterata per tutta la vita dell'animale.

I risultati ottenuti nelle prove di trapianto libero omoplastico di pelle negli *anfibii e nei rettili*, sono contradditorii. WINCKLER riferì di aver ottenuto nella rana e nella lucertola, dall'innesto omoplastico, risultati altrettanto buoni come dall'innesto autoplastico. SCHÖNE invece, trapiantando ampi lembi di pelle dell'addome fra individui diversi di rana aesculenta, non riuscì mai ad osservare un attecchimento, mentre lo ottenne non di rado praticando un innesto autoplastico. Nei primi giorni parve che il lembo innestato sopravvivesse, ma poi avvenne il distacco. RH. ERDMANN ha confermato questi risultati. TAUBE ebbe esiti

positivi dall'innesto omoplastico della pelle nel tritone: esiti negativi nella rana.

Innesti omoplastici di pelle eseguiti da SCHÖNE negli *uccelli* (canarino-tortora) non attecchirono e caddero in necrosi, mentre gli autoplastici attecchirono regolarmente.

Nei *mammiferi* l'innesto omoplastico della pelle non sembra conduca all'attecchimento, quando non esistano fra ospite e fornitore rapporti di consanguineità. Non mancano nella letteratura notizie di successi: CARNOT e DELAFLANDRE descrissero l'attecchimento di lembi omo ed eteroplastici di pelle pigmentata; ma nelle note di questi autori mancano i dati istologici: in ogni modo la pigmentazione della zona ricoperta dopo l'innesto non deve essere considerata prova sufficiente di attecchimento, poichè è noto (MARCHAND) che una migrazione di pigmento può avvenire dalle cellule del lembo innestato che muore. L. LOEB ha trapiantato nella cavia, pelle da un orecchio bianco su un orecchio nero. Negli innesti di pelle bianca su pelle nera di un altro animale, vide che sempre il lembo era eliminato, rapidamente in alcuni casi e senza che fossero avvenute connessioni fra ospite ed innesto, tardivamente in altri dopo una apparente guarigione. Negli innesti di pelle nera su pelle bianca, osservò invece che, mentre le zone periferiche si demarcavano e cadevano, le parti centrali persistevano, invadendo e sostituendo l'epitelio bianco. Manca però nelle esperienze di trapianto di pelle nera l'indicazione esatta della qualità omoplastica dell'innesto, e non è tenuto conto di eventuali rapporti di consanguineità fra gli animali. WINCKLER eseguì trapianti di pelle fra topolini di tre varietà: bianchi, neri e gialli. Su 50 esperimenti riuscì 4 volte ad ottenere un attecchimento apparente: però in uno di questi casi avendo eseguito esami istologici, notò segni di degenerazione del lembo, quali sogliono precedere il distacco. DAVIS riferì di aver ottenuto successi in numerosi innesti omoplastici nell'animale da esperimento, ma non fornì dati sicuri per affermare l'attecchimento. MAYEDA comunicò alcuni successi dell'innesto libero omoplastico di pelle nel ratto, fra animali non consanguinei.

Contrari a questi e fra di loro perfettamente concordanti sono invece i risultati di HENLE, SCHÖNE, BERTONE, FASIANI,

Takahashi e Miyata. Henle (1889) si è posto per primo chiaramente il problema della differenza di comportamento dell'innesto auto- ed omoplastico della pelle, ed ha eseguito una serie di trapianti liberi di pelle fra conigli albini e conigli grigi: osservò costantemente la necrosi del lembo innestato dopo un breve periodo di apparente conservazione.

Schöne, da numerose esperienze sul topolino, sul ratto, sul coniglio, sugli uccelli, ha tratto la conclusione che l'innesto di pelle da un individuo ad un altro (non consanguinei) è seguito da insuccesso, quasi colla stessa regolarità colla quale all'innesto autoplastico segue il successo.

Bertone sperimentò sul coniglio innestando lembi di pelle dell'orecchio e dell'addome, in perdite di sostanza della pelle dell'orecchio: mentre ottenne sempre l'attecchimento del lembo autoplastico, registrò costante insuccesso nell'innesto omoplastico eseguito fra individui non consanguinei.

Takahashi e Miyata, in 40 esperimenti sul coniglio ottennero 87,5 % di esiti positivi nell'innesto autoplastico, esiti sempre negativi nell'innesto omoplastico.

La mia esperienza personale sull'innesto omoplastico della pelle negli animali da esperimento, riguarda 63 innesti nel coniglio: nel massimo numero dei casi il lembo venne prelevato sulla faccia esterna dell'orecchio, talora sull'addome: venne deposto sempre in perdite di sostanza corrispondenti all'ampiezza del lembo, praticate di fresco sui tegumenti dell'orecchio. In ogni caso venne eseguito il controllo autoplastico. Il fornitore e l'ospite erano in pochi casi (8 volte) fratelli della stessa nidiata, oppure appartenevano alla stessa varietà (leporidi-albini), oppure a varietà differenti. L'esito fu eguale in tutti i casi, poichè sempre successe la morte del lembo e la sua separazione, mentre l'innesto autoplastico di controllo attecchì.

Per gli innesti di pelle nell'uomo, apparve fin dall'inizio a Reverdin e a Thiersch che soltanto l'innesto autoplastico fornisce condizioni sicure per l'attecchimento. Tuttavia la possibilità del successo degli innesti omoplastici rimase ammessa.

Noti sopratutto sono i tentativi di innesto di pelle di bianco sul negro e di negro sul bianco e i successi registrati da Reverdin.

Johnson Smith, Maurel, Maxwell, Karg : notandosi che dopo alcune settimane la pelle bianca sul negro diventava pigmentata, mentre la pelle nera sul bianco si decolorava. Ma nessuna di queste osservazioni esaminata nei particolari è tale da poter essere immune da critiche : in molti casi il difetto ricoperto era così piccolo che facile poteva riuscire la riparazione dell'epitelio dai bordi o da resti delle ghiandole sudoripare : nè il comportamento della pigmentazione ha valore per giudicare dell'attecchimento. Ma altri successi vennero comunicati : Bartens (1888) riferì un esito favorevole di un innesto libero di epidermide tratto dal cadavere 20 minuti dopo la morte e portato su di una ferita granuleggiante: Jwanova, Schede, Schlager, Brewer trapiantarono pelle di cadavere o di arti amputati, e ottennero riparazioni di ferite.

Ljunggren, studiando la sopravvivenza di lembi di pelle nell'innesto omoplastico, considerò seguìti da successo 11 casi su 22 : ma egli stesso si pose il quesito se l'attecchimento fosse reale o apparente e si chiese se per avventura i lembi innestati non agissero passivamente facilitando la rigenerazione dall'ospite.

Wentscher, Enderlen in analoghe ricerche notarono pure alcuni successi : ma Enderlen rileva tutta la difficoltà di giudicare se epitelii neoformati derivino dall'innesto o dall'ospite o dai bordi di questo o da nidi cellulari di ghiandole sudoripare rimasti in profondità nel letto dell'innesto. Quando Wentscher volle rispondere alle obbiezioni di Marchand e di Enderlen e dare la prova indiscutibile dell'attecchimento della pelle dopo separazione e conservazione per alcuni giorni, ricorse con successo all'innesto autoplastico : allora soltanto osservò attecchimento facile e sicuro.

Ma ancora recentemente venne affermata la possibilità del regolare attecchimento dell'innesto omoplastico.

Davis (1910) riferì di aver ottenuto risultati altrettanto buoni nell'innesto omoplastico come nell'autoplastico. Minervini (1913) comunicò successi dall'innesto di pelle di feti e di neonati. De Martigny (1913) riferì gli ottimi risultati ottenuti dal trapianto di pelle di cadaveri freschi e di neonati, conservata in liquido di Ringer a bassa temperatura.

Gli insuccessi dell'innesto omoplastico della pelle non mancano nella vecchia letteratura. Nagel (1889) cita un caso nel

quale su di un'ulcera della gamba erano stati trasportati un lembo autoplastico, un lembo omoplastico tratto da un piede amputato ed un lembo eteroplastico del coniglio : si ottenne l'attecchimento del primo, mentre gli altri vennero distrutti. In un secondo caso notò pure attecchimento degli innesti autoplastici, caduta degli omoplastici. In un terzo caso, su di un'ampia ferita granuleggiante del torace vennero trasportati 70 innesti di pelle raccolta da una gamba amputata : nei primi giorni parve che avvenisse la guarigione, ma dopo otto giorni, senza causa apparente, d'un tratto tutti i lembi si staccarono. Un secondo tentativo venne compiuto, trasportando altri lembi raccolti da un altro arto amputato, ma non si ottenne questa volta neppure un apparente attecchimento.

SCHAPER (1872), RATHEY (1886) NAGEL, SICK (1892), SCHOLTZ (1898), HENLE (1899), NOESKE (1906), SCHÖNE, PAPENHOF (1907), comunicarono inutili tentativi di portare all'attecchimento lembi omoplastici.

Un caso di NOESKE è particolarmente istruttivo : una bambina di 5 anni, sana, presenta una ferita assai estesa del braccio, del collo, del torace da ustione : non si può trarre dalla paziente stessa una quantità sufficiente di pelle per coprire la estesa perdita di sostanza, e la si raccoglie quindi da una sorella dodicenne sana (lembi dermo-epidermici alla THIERSCH). Dopo una apparente guarigione, nella terza settimana comparvero suggellazioni rosso-azzurre che aumentarono e si estesero finchè tutti i lembi vennero staccati senza suppurazione. Si rimediò con piccoli lembi autoplastici e colla semina di epitelio.

Le più estese prove sul valore e sull'esito del trapianto omoplastico della pelle nell'uomo (lembi dermo-epidermici alla THIERSCH e pelle intera secondo KRAUSE) vennero eseguite nella Clinica di LEXER. Dei risultati di queste ricerche minute e sistematiche, rese conto LEXER stesso nel Congresso dei chirurghi tedeschi del 1911 e in pubblicazioni successive sue e di allievi.

Lembi dermo-epidermici alla THIERSCH vennero tratti da altri operati o da arti di fresco amputati, o da feti morti da poco tempo. L'innesto venne sempre praticato su ferite fresche, e accanto all'omoplastico venne in ogni caso deposto un lembo autoplastico. In tutti i casi si osservò l'attecchimento dell'innesto au-

toplastico e l'insuccesso dell'innesto omoplastico. Il processo che condusse a questo insuccesso fu differente da caso a caso, variando dal rapido distacco alla lentissima distruzione (pelle fetale). Risultati del tutto simili seguirono all'innesto della pelle intera secondo KRAUSE. LEXER afferma decisamente che non si può parlare nell'uomo di un attecchimento di innesto omoplastico di pelle. La riparazione delle ferite che si può osservare dopo tale innesto, proviene dalla rigenerazione dei tessuti dell'ospite, per il proliferare dell'epitelio dei bordi o dell'epitelio di eventuali resti di ghiandole sudoripare nel fondo, sotto la protezione del lembo deposto in superficie.

COTTE e DUPASQUIER (1916) preoccupandosi di portare osservazioni esatte utili per risolvere l'incerta questione dell'esito degli innesti omoplastici, resero noti gli insuccessi di ripetuti tentativi di ricoprire con lembi di pelle di feto una superficie granuleggiante.

TAKAHASHI e MIYATA non ottennero mai l'attecchimento di innesti omoplastici nell'uomo.

Io stesso ho eseguito 53 innesti liberi omoplastici di pelle intera nell'uomo. I soggetti vennero scelti fra i pazienti della Clinica, preferibilmente fra quelli che erano in giovane età e in buone condizioni di nutrizione. L'operazione dell'innesto venne eseguita talora durante un atto operativo in narcosi, per lo più in anestesia locale. Le dimensioni dei lembi trapiantati erano di 3-4 × 2 — 3 cent. Questi lembi privi del grasso, venivano portati nella nuova sede di grandezza corrispondente e fissati ai bordi con una serie di punti di seta sottile, in numero sufficiente a che avvenisse un esatto coalito dei bordi. Grande cura era posta nell'assicurare l'emostasi del letto. I lembi venivano presi dai bordi di una ferita operatoria o dal braccio o dalla coscia o dall'addome, e trasportati nella nuova sede sull'addome, sul braccio o sulla coscia. In un buon numero di casi venne eseguito in vicinanza un innesto autoplastico (reimpianto).

L'esito fu identico in tutti i casi : i lembi autoplastici attecchirono regolarmente : i lembi omoplastici caddero in necrosi e vennero eliminati, alcuni rapidamente, altri con grande lentezza.

* * *

L'insuccesso degli innesti omoplastici venne da alcuni autori attribuito ad incompatibilità individuali che avrebbero la loro espressione nelle proprietà isolitiche e isoagglutinanti del sangue. Perciò venne ricercato se esistesse una qualche relazione fra l'insuccesso dell'innesto e la incompatibilità del gruppo sanguigno. I risultati di queste ricerche sono contraddittorî.

Ingebristen, sperimentando sui gatti coll'innesto di vasi ottenne uguali risultati, sia quando esisteva fra ospite e fornitore una agglutinazione reciproca, sia quando questa mancava.

Eden constatò l'insuccesso di innesti di pelle eseguiti fra individui appartenenti allo stesso gruppo sanguigno.

Dyke, Shawan, Baldwin avrebbero invece osservato che l'innesto omoplastico di pelle attecchisce quando il sangue del l'ospite non agglutina il sangue del donatore, vale a dire quando fornitore e datore appartengono allo stesso gruppo o a gruppo compatibile: l'incompatibilità seguirebbe dunque le stesse regole nell'innesto e nella trasfusione di sangue.

Nel compiere i miei trapianti di pelle nell'uomo, ho determinato in 42 casi il gruppo sanguigno dell'ospite e del donatore. Vennero osservate le seguenti combinazioni:

1º Donatore ed ospite appartengono al gruppo sanguigno I, casi 11;

2º Donatore ed ospite appartengono al gruppo sanguigno II, casi 9;

3º Donatore ed ospite appartengono al gruppo sanguigno III, casi 5;

4º Donatore del gruppo I (donatori universali): ospite di altri gruppi, casi 7;

5º Donatore ed ospite appartengono a gruppi sanguigni diversi e incompatibili, casi 3;

6º Donatore indifferente (feto): ospite di vari gruppi, casi 7.

In tutti i casi il lembo di pelle innestato cadde in necrosi e venne eliminato dopo un periodo che variò fra i 10 e i 25 giorni. Non ho quindi potuto notare alcun rapporto fra l'esito dell'innesto di pelle e le proprietà isoagglutinanti del sangue.

* * *

L'esperimento sugli animali ha dimostrato che l'innesto omoplastico della pelle eseguito fra consanguinei è talora seguìto da successo.

Bertone in esperienze di trapianti omoplastici di pelle nel coniglio fra fratelli della stessa nidiata (4 coppie) ottenne una volta l'attecchimento dei 4 lembi innestati : le altre volte constatò necrosi ed eliminazione. Nè io, nè Takahashi e Miyata, riuscimmo nel coniglio ad ottenere l'attecchimento della pelle scambiata tra fratelli.

Le più estese ricerche sull'esito dell'innesto di pelle fra consanguinei vennero eseguite da Schöne sul topolino, sul ratto, sul coniglio. Nel topolino constatò l'attecchimento nelle seguenti condizioni :

1º Fra giovani fratelli dello stesso sesso o di sesso diverso ;
2º Fra fratelli adulti (fino ad un anno di età) dello stesso sesso o di sesso diverso ;
3º Dal figlio maschio o femmina alla madre ;
4º Dal neonato alla madre ;
5º Dal feto alla madre ;
6º Dalla madre al figlio ;
7º Dal padre al figlio.

Non riuscì mai il trapianto dal figlio al padre. Questi risultati furono irregolari : gli insuccessi superarono i successi.

Nel ratto riuscì molte volte lo scambio fra fratelli e una volta l'innesto dal figlio alla madre.

Nel coniglio gli innesti fra genitori e figli vennero seguìti sempre da insuccessi.

Le osservazioni compiute nell'uomo sono scarse e da esse non può essere tratta una conclusione sicura : non sembra però che i rapporti di consanguineità rappresentino nell'uomo una condizione che renda possibile l'innesto omoplastico della pelle.

Noeske descrisse l'insuccesso del trapianto di numerosi lembi alla Thiersch da sorella a sorella. Schöne ricorda l'esito sfavorevole di un innesto di pelle da fratello a sorella. Keysser osservò

che lembi omoplastici trasportati fra fratelli o da genitori a figli, o da figli a genitori, non attecchiscono. PERTHES innestò in una giovane lembi autoplastici e lembi omoplastici raccolti da una sorella di 2 anni : notò l'attecchimento perfetto dei primi, il distacco dei secondi. LEXER notò l'insuccesso di trapianti dermo-epidermici di pelle dalla figlia al padre, dalla madre al bambino. TAKAHASHI e MIYATA nell'innesto omoplastico fra consanguinei non ottennero mai l'attecchimento.

Io ho eseguito 12 innesti di pelle fra consanguinei : uno da fratello a sorella, uno da sorella a fratello, 2 da fratello a fratello, uno da sorella a sorella, 2 da madre a figlio, uno da figlia a madre, uno da padre a figlio. Non ottenni mai l'attecchimento.

* * *

I *processi* che seguono all'innesto omoplastico della pelle vennero studiati sia nell'esperimento sugli animali, sia nell'uomo.

Per quanto si riferisce agli innesti negli animali, quasi tutti gli osservatori hanno notato che in alcuni casi succede una rapida necrosi del lembo ed un precoce distacco, più frequentemente invece, dopo un apparente attecchimento, l'essiccamento e la lenta eliminazione.

HENLE nei suoi esperimenti sul coniglio constatò per 2-5 giorni edema del lembo ; dopo 10-15 giorni gangrena.

SCHÖNE nel topolino osservò che la pelle trasportata, in alcuni animali mostra rapidamente i segni della necrosi, in altri si conserva apparentemente fresca per un periodo che arriva fino a 14 giorni, per retrarsi poi fortemente e staccarsi. Molto a lungo si conserva la pelle di topi molto giovani portata su topi adulti.

BERTONE nel coniglio osservò sempre sopravvivenza dell'innesto per 5-7 giorni : in seguito costantemente mummificazione del lembo che si inizia ai margini.

Nei miei numerosi esperimenti sul coniglio ho osservato in due soli casi la necrosi immediata : negli altri casi nei primi due giorni il lembo si presenta un po' pallido e del resto di aspetto normale : poi diventa bluastro e gonfio, verso la 7ª giornata compaiono nelle parti centrali alcune bolle le quali si aprono e via via tutto quanto il rivestimento epidermico si stacca in falde, finchè la

superficie del derma resta denudata : da allora in poi l'innesto si dissecca e si mummifica completamente.

Lexer ha notato negli innesti di epidermide e di pelle umana i seguenti processi:

1° Una acuta gangrena ;

2° Adesione e apparente guarigione dell'epidermide fino alla 2ª settimana, della pelle fino alla 3ª settimana : poi rapido e completo distacco per opera di uno strato di pus prodotto da granulazioni che sorgono dal fondo della ferita ;

3° Dopo apparente guarigione, trascorsa la 3ª settimana, completo distacco del lembo che si essicca, senza suppurazione. Sotto la crosta dell'innesto procede la rigenerazione ;

4° Dopo apparente guarigione, nella 3ª settimana, distacco dell'epidermide in zone nelle quali nidi di granulazioni hanno invaso il corion ; si ha l'aspetto di nodi di lupus : il lembo rimpicciolisce e viene sostituito da una cicatrice con grande lentezza;

5° Nell'innesto di epidermide fetale, dopo la caduta degli strati superficiali, si assiste alla formazione e allo sviluppo di isole e di lamine di epitelio, che nella 3ª settimana vengono distrutte dalle granulazioni.

Cotte e Dupasquier videro che lembi epidermici tratti da feti aderiscono alle granulazioni : nei primi giorni si nota desquamazione abbondante, ma i lembi conservano colore roseo e aspetto buono : i lembi vicini si saldano per le linee epiteliali. Verso il 15° giorno compaiono piccoli infarti e segue poi riassorbimento senza suppurazione : « i lembi si sono fusi come una zolla di zucchero nell'acqua ». In un altro caso dopo apparente guarigione, l'epitelio si stacca, lascia il derma a nudo, e succede un graduale riassorbimento di tutto l'innesto.

Nei miei innesti di pelle nell'uomo ho notato :

1° In un piccolo numero di casi, rapida necrosi e separazione con violenta reazione infiammatoria dei tessuti dell'ospite ;

2° In altri casi nel lembo edematoso e bluastro compaiono bolle sottoepidermiche : segue il distacco del rivestimento epiteliale e rimane denudato il derma che si essicca e viene eliminato : la guarigione avviene sotto crosta;

3° In altri casi si ha apparente guarigione ed una lunga sopravvivenza del lembo, che, dopo un periodo di edema e di cianosi si appiana e sembra guarito. In seguito compaiono zone di necrosi marginali e centrali e succede una lenta distruzione dell'innesto.

I *processi istologici* attraverso ai quali si arriva alla necrosi della pelle innestata vennero diversamente descritti. HENLE nel coniglio ha constatato che nei primi cinque giorni esiste edema ed infiltrazione cellulare del connettivo, ma gli epiteli del rivestimento e quelli delle ghiandole e gli endotelii e le cellule connettive appaiono conservati: negli epitelî si osservano mitosi. In seguito compaiono e progrediscono i segni della necrosi di tutti i tessuti dell'innesto. I vasi si presentano in gran parte vuoti o trombizzati. LEXER in lembi dermoepidermici omoplastici nell'uomo, notò dopo 12 giorni necrosi e distacco dell'epitelio, necrosi del derma, mancanza di vasi sanguigni, emorragie interstiziali; nei tessuti del fondo, giovani granulazioni fra innesto e ospite. OSHIMA ha seguìto per lungo tempo la sorte di un innesto omoplastico di pelle nell'uomo: ha constatato che fino alla fine della seconda settimana il lembo ha un aspetto normale ed appare unito alla pelle vicina: inciso sanguigna: ma l'esame istologico rivela che già al 9° giorno in questo lembo di così buon aspetto, esistono profonde alterazioni degenerative di tutti i tessuti: al 28° giorno l'epitelio è completamente caduto, la cute è fortemente infiltrata e non contiene più alcun vaso sanguigno.

Le mie osservazioni istologiche, molto numerose, sul trapianto omoplastico di pelle nel coniglio, hanno dimostrato che in un primo periodo di 5-6 giorni i tessuti del lembo innestato si comportano come quelli di un innesto autoplastico contemporaneamente eseguito: si nota edema della cute, ma gli epitelî di rivestimento, gli epitelî ghiandolari e le cellule connettive non mostrano i segni della necrosi. Connessioni di tessuto e connessioni vascolari si formano fra ospite ed innesto, sicchè riprende nel lembo una circolazione di sangue. Questa circolazione non è perfetta, e si osservano dei fatti che devono essere attribuiti ad iperemia passiva. Verso la 7ª-8ª giornata i fenomeni di iperemia passiva si aggravano notevolmente ed arrivano alla stasi: segue una infiltrazione emor-

ragica del lembo e una mummificazione con successiva eliminazione.

Le mie osservazioni nell'uomo riguardano stadii di 5-10-15 giorni dopo l'innesto, seguìti coll'esame istologico in preparati iniettati. Ho constatato anche qui il ripristino della circolazione, la comparsa precoce (già al 5° giorno) di alterazioni degenerative dei tessuti e l'insorgere di emorragie interstiziali con infarcimento emorragico del lembo.

***

Qual'è la causa dell'insuccesso dell'innesto omoplastico della pelle?

È evidente che la causa ultima dell'insuccesso deve essere ricercata nelle differenze della costituzione biochimica individuale: il successo dell'innesto omoplastico fra animali consanguinei, dimostra chiaramente che l'affinità della costituzione esercita una decisiva influenza sull'attecchimento.

Ma questa differenza agisce attivamente o passivamente? È l'ospite che esercita azioni dannose sull'innesto, oppure più semplicemente non viene concesso il completo sviluppo di quei processi che conducono all'attecchimento?

Oshima attribuì l'insuccesso ad azioni dannose esercitate dall'ospite sull'innesto e sopratutto a reazioni immunitarie in senso lato: egli ritenne che da un lato i succhi dell'ospite agissero sui tessuti dell'innesto e ne determinassero la mortificazione, dall'altro che i tessuti dell'ospite stimolati reagissero con infiammazione: i due processi si svolgerebbero progressivamente determinando la necrosi e la separazione dell'innesto.

Secondo Schöne, la constatazione che il tessuto trapiantato rimane in molti casi vivente nella sede estranea e muore a poco a poco, induce a pensare alla possibilità che sia ostacolata la assimilazione delle albumine estranee o di qualche altra sostanza caratteristica per l'individuo, e che la nutrizione diventi insufficiente (1).

---

(1) Un esperimento di Schöne ha dimostrato che un lembo di pelle di topo innestato su di un altro topo, e riportato dopo 5 giorni sul primo animale, si riprende ed attecchisce.

Ciascuna di queste condizioni può avverarsi.

Un'azione dannosa diretta dell'ospite sull'innesto sembra indubbia in quei casi nei quali la necrosi del lembo omoplastico succede immediata : in quei casi verosimilmente esiste fra i due individui una così spiccata differenza, che i succhi dell'uno sono tossici per i tessuti dell'altro.

Ma per i casi più numerosi nei quali la necrosi e il distacco avvengono dopo un periodo assai lungo di tolleranza, io sono propenso a ritenere che l'insuccesso sia molte volte dovuto alla difficoltà di svolgersi e di perfezionarsi di quei processi che nell'innesto autoplastico conducono all'attecchimento, e sopratutto alla difficoltà che incontra il ripristino di una regolare circolazione del sangue.

Questo concetto, già avanzato da HENLE, trova una solida base di appoggio nei risultati delle mie ricerche istologiche sui processi consecutivi al trapiantamento autoplastico ed omoplastico, e più ancora nel risultato inattesamente favorevole dei miei recenti tentativi di ottenere l'attecchimento di innesti omoplastici della pelle.

Seguendo, in preparati iniettati, lo svolgersi dei processi istologici, ho notato che, mentre l'innesto autoplastico attecchisce e l'innesto omoplastico muore e si distacca, a questi esiti opposti non corrispondono processi fin dall'inizio diversi : ma con sorpresa si verifica che in un periodo relativamente lungo i processi che si svolgono nell'innesto omoplastico sono analoghi e perfino identici a quelli che si svolgono nell'innesto autoplastico : tanto nell'uno come nell'altro sopravvive il tessuto e si stabiliscono assai numerose connessioni vasali ; ma mentre nell'autoplastico la circolazione si fa a poco a poco perfetta e si raggiunge l'attecchimento, nell'omoplastico compaiono i segni dell'iperemia passiva e della stasi, finchè si forma un infarto emorragico e il lembo si essicca e cade.

La causa di queste alterazioni circolatorie non appariva manifesta, ma era chiaro che ad esse spettava qualche importanza nel determinare la morte dell'innesto.

Perciò nel proseguire alcuni miei tentativi di migliorare la sorte degli innesti omoplastici, ho cercato di assicurare una

buona circolazione di sangue al lembo omoplastico, per tutto il periodo presumibilmente necessario al compiersi di quei processi che conducono a stabili connessioni di tessuto tra ospite ed innesto.

Per questo scopo ho unito coppie di ratti in parabiosi, o accostai due individui con diverso artificio, e praticai dall'uno all'altro animale un *trapianto omoplastico peduncolato.* Ho eseguito il trapianto fra fratelli, fra individui non consaguinei della stessa razza e fra individui di razze diverse (1). Sul dorso di uno degli animali ho scolpito un lembo di pelle, che portai sul dorso del compagno con lieve torsione del peduncolo: la porzione distale del lembo venne distesa e suturata agli orli di una adatta ferita, la porzione prossimale venne invece foggiata a cilindro e, mantenuta così da alcuni punti, costituiva un peduncolo a cordone teso a ponte dall'uno all'altro animale. Il ponte venne reciso dopo 10-15 giorni. In otto esperimenti così eseguiti ho constatato che il lembo di pelle dopo la recisione del peduncolo, si manteneva perfettamente integro, unito ai tessuti dell'ospite da una cicatrice lineare sottile: l'attecchimento è definitivo, e i lembi sono tuttora (a distanza di 4 mesi) invariati e riconoscibili per la differente direzione dei peli. Innesti liberi eseguiti per controllo negli stessi animali, caddero rapidamente in necrosi.

Il risultato di questi esperimenti dimostra in modo indubbio, che basta assicurare per un breve periodo di tempo buone condizioni di circolazione nel lembo di pelle innestato, per ottenere regolarmente l'attecchimento fra due individui della stessa specie, anche se appartenenti a razze diverse. In queste condizioni l'innesto omoplastico attecchisce altrettanto bene come l'innesto autoplastico (2).

E se noi poniamo questo successo in raffronto con l'insuccesso dell'innesto libero negli stessi individui e ricordiamo che in questo la morte dell'innesto succede alla comparsa di gravi perturbazioni

---

(1) Una di queste razze è recettiva per il sarcoma del prof. MORPURGO: l'altra è refrattaria per lo stesso tumore.

(2) v. EISELSBERG ha pure notato in due casi l'attecchimento di lembi omoplastici peduncolati nel coniglio: ma le sue osservazioni vennero condotte per un periodo assai breve (8-14 giorni). Analoghe esperienze di OSHIMA non diedero alcun risultato.

circolatorie, siamo autorizzati a ritenere che, mentre nell'innesto omoplastico libero della pelle il ripristino insufficiente e imperfetto della circolazione determina stasi e infarcimento emorragico del lembo, e necrosi dei tessuti, nell'innesto peduncolato omoplastico la circolazione conservata concede tempo al lento stabilirsi delle connessioni vascolari e al perfezionarsi di queste.

Non quindi differenze biochimiche incompatibili dei plasmi, nè incapacità degli elementi innestati a servirsi per la nutrizione dei succhi dell'ospite, nè lo svolgersi di reazioni immunitarie, rappresentano, nelle condizioni del mio esperimento, la causa dell'insuccesso dell'innesto omoplastico della pelle, ma forse essenzialmente la *difficoltà del ristabilirsi perfetto di una circolazione regolare di sangue nel lembo innestato.*

La ragione di questa difficoltà, che non esiste nell'innesto autoplastico, deve però essere ancora verosimilmente ricercata in differenze di costituzione biochimica fra ospite ed innesto, così lievi da non impedire lo stabilirsi di connessioni vascolari, ma capaci tuttavia di renderle lente ed irregolari: e il mio esperimento dimostra che questo ostacolo può essere superato.

***

Si è tentato in vari altri modi di modificare artificialmente la sorte degli innesti omoplastici della pelle.

Una parte dei tentativi si è rivolta ad ottenere nell'esperimento modificazioni umorali nell'ospite o nel portatore del trapianto. Sia il fornitore che l'ospite vennero a lungo preventivamente trattati con sangue o con siero di sangue del compagno (OPPEL, FASIANI, TAKAHASHI e MIYATA) o con tessuto epiteliale omologo (SCHÖNE, TAKAHASHI e MIYATA) o con tessuti di altri organi (SCHÖNE). Negli animali trattati con sangue o con tessuti di organi non si notarono modificazioni dell'esito dell'innesto.

SCHÖNE e TAKAHASHI e MIYATA constatarono invece che i lembi di pelle innestati su gli animali preparati con pelle, mostravano i segni di una più rapida ed estesa distruzione. Perciò TAKAHASHI e MIYATA, ritenendo che in seguito al trattamento si formassero sostanze nocive all'innesto, cercarono di ottenere la formazione di anti-anticorpi : ma l'esperimento ebbe risultato negativo.

Altre prove vennero guidate dalla constatazione che nell'innesto di tumori di topi su razze resistenti, si riesce con passaggi in serie ad ottenere l'attecchimento: si parla di un adattamento graduale a condizioni sfavorevoli. LEO LOEB ha praticato innesti successivi in serie dello stesso frammento in diversi animali della stessa specie; ma non osservò che in tali condizioni la capacità proliferativa dell'epitelio nell'innesto fosse superiore a quella dell'epitelio che non subì alcuna precedente influenza.

SCHÖNE, FASIANI, TAKAHASHI e MIYATA cercarono di verificare se l'organismo dell'ospite venisse modificato dal trapianto omoplastico riguardo al suo comportamento di fronte ad un successivo trapianto eguale. SCHÖNE ha ripetuto l'innesto della pelle nel topolino, senza ottenere alcun risultato sicuro. FASIANI ha trapiantato per tre volte nella stessa sede lembi di pelle della stessa provenienza: notò che dopo l'ultimo innesto la necrosi si iniziò in un periodo senza dubbio più breve. TAKAHASHI e MIYATA giunsero alla stessa conclusione.

Ancora si è cercato di verificare se tessuti capaci di intense proliferazioni si comportassero nell'innesto omoplastico in modo più favorevole. MINERVINI vide sopravvivere lembi di pelle di feto e di neonato trasportati su superfici scoperte nell'uomo. LEXER nelle stesse condizioni ha notato una assai lunga sopravvivenza accompagnata da evidenti tentativi di rigenerazione, ma ha constatato in ogni caso la definitiva scomparsa del tessuto estraneo.

L. LOEB ha innestato pezzi di pelle rigenerata in seguito a ferite sperimentali, senza rilevare modificazioni favorevoli del decorso, in confronto con innesti di pelle normale. LAMEZAN, HANSEMANN, trapiantarono neoformazioni epiteliali atipiche artificialmente ottenute, notandone la distruzione e la scomparsa. Io stesso in una serie di ricerche, mi sono proposto di verificare se lembi di pelle i cui elementi fossero in via di neoformazione rigenerativa od iperplastica, si comportassero nell'innesto omoplastico in modo diverso dal normale. Ho perciò trapiantato pelle rigenerata in seguito a ferita, pelle a lungo irritata con pennellazioni di tintura di iodio, pelle resa iperplastica con iniezioni di rosso scarlatto; in tutti i casi i lembi trapiantati, dopo essere

sopravvissuti per alcuni giorni, caddero in necrosi, comportandosi come i soliti innesti omoplastici.

Mayeda, Fasiani tentarono, senza risultato, l'innesto di pelle fra gli individui di una coppia di ratti in parabiosi.

Bertone non vide modificarsi l'esito dell'innesto omoplastico quando la parte sede dell'innesto, veniva mantenuta passivamente o attivamente iperemica.

Recentemente R. Erdemann ha comunicato di essere riuscita a rendere possibile l'attecchimento dell'innesto di pelle su individui della stessa specie e anche di specie differente ma affine, mantenendo per alcun tempo fuori dell'organismo la parte destinata all'innesto. Ponendo piccoli pezzi di pelle di rana in substrati adatti (plasma, linfa, liquido della camera anteriore della rana) e sottraendoli in tal modo per lungo tempo all'azione dei succhi dell'individuo, si riesce, secondo l'A., a determinare una modificazione del differenziale di individualità del tessuto, sicchè le possibilità di attecchimento di questa pelle espiantata, diventano molto maggiori. L'A. dispone di 150 esperimenti di innesti di pelle espiantata e ritrapiantata in modo omoplastico, con esito favorevole, istologicamente constatato.

Collo stesso metodo l'A. sarebbe pure riuscita ad ottenere l'attecchimento di innesti di pelle fra animali di specie differenti. Frammenti di pelle di *rana arvalis* coltivati da prima in plasma della stessa specie, poi su umore acqueo di *rana aesculenta* avrebbero attecchito perfettamente e durevolmente. Con lo stesso procedimento sarebbe riuscito l'attecchimento di pelle di rospo su rana, dopo che la pelle rimase fuori dell'organismo per 20-24 giorni.

Queste sorprendenti esperienze meritano di essere confermate.

Dai miei esperimenti sopra citati, risulta invece in modo chiaro che è possibile ottenere l'attecchimento perfetto dell'innesto omoplastico della pelle, quando si assicuri per un breve periodo di tempo la normale circolazione del tessuto trasportato.

Trapianto eteroplastico della pelle. — I tentativi di ottenere l'attecchimento di pelle dall'animale all'uomo o fra animali di diversa specie, risalgono all'epoca delle prime ricerche sui

trapianti. Baronio, Gohier, Dieffenbach, Bert non ebbero risultati dalle prove sugli animali, mentre Reverdin ritenne aver constatato l'attecchimento di lembi di pelle trasportati dall'uomo agli animali (coniglio, gatto, pecora) e dagli animali all'uomo. In seguito, sino ai giorni nostri, innumerevoli furono le prove di trapianto eteroplastico.

Su ferite dell'uomo vennero portati lembi di pelle di *cane* (Hofmolk, Philippe, Miles, Litievant, Davis), di *coniglio* (Philippe, Nagel, Cousin, Miles, Follet, Darolle), di *cavia* (Cousin, Dubreuil, Litievant), di *pollo* (Ollier, Cousin, Aldrich, Follet, Dubreuil, de Wecker, Redard, Orcel, Armagnac, Bianchi e Fiorani, De Francesco, Zargniotti, Ragazzi, Lodi), di *porcellini da latte* (Hübscher, Browning, Flegenheimer), di *gatto* (Miles), di *rana* (Henle, Allen, Petersen, Baratoux, Dubousquet-Laborderie, Vincent, Estard, Miles, Beresowsky, Enderlen, ecc.).

Successi ed insuccessi vennero comunicati: ma la qualità del successo non venne mai controllata da una osservazione rigorosa, e rimane il fondato sospetto che in quei casi nei quali una epidermizzazione seguì all'innesto eteroplastico, questa provenisse dalla proliferazione dell'epitelio dei bordi o da resti epiteliali del fondo della ferita, forse favorita da azioni chemiotattiche specifiche provenienti dagli epitelii dell'innesto. In tutti quei casi nei quali un esame istologico volle accertare l'esito dell'innesto e seguire il processo consecutivo al trapiantamento, è risultato che il lembo innestato dopo breve tempo si riassorbe o viene separato (Henle, Beresowsky, Enderlen, Marchand, Orcel, Lartail).

La morte dell'innesto è sicuramente dovuta in alcuni casi ad una azione tossica dei succhi dell'ospite sull'innesto, poichè in poche ore si osserva la comparsa dei segni della necrosi e si assiste alla rapida eliminazione del trapianto intollerabile. Ma in altri casi non rari, il lento svolgersi dei processi che conducono alla morte del lembo eteroplastico induce a ritenere che differenti fattori dell'insuccesso debbano essere considerati.

È risultato, p. es., dalle osservazioni di Ribbert e da quelle di L. Loeb e Addison che in frammenti di pelle (innestati sotto cute in animali di specie differente) si trovano ancora dopo molto

tempo (8 giorni) divisioni cariocinetiche delle cellule epiteliali. Un'altra prova della capacità di sopravvivenza della pelle su un organismo eterogeneo, e quindi della mancanza di una diretta azione nociva di questo su quella, è offerta dall'esperimento di SCHÖNE: un lembo di pelle di coniglio, trasportato sul ratto, e quivi lasciato per tre giorni, e poi riportato sul coniglio fornitore, vi attecchisce regolarmente.

Non sembra necessario ricorrere alla ipotesi di reazioni immunitarie (v. DUNGERN, SCÓHNE) per spiegare l'insuccesso degli innesti eteroplastici di pelle: più verosimile appare l'opinione che si tratti di una «morte per fame» (SCHÖNE) che segue da un lato alla difficoltà per gli elementi dell'innesto di giovarsi delle albumine dell'ospite, dall'altro alla mancanza di connessioni di tessuto e di connessioni vascolari.

I tentativi di trapianto eteroplastico peduncolato (NELATON e OMBREDANNE, SÈDILLOT, v. EISELSBERG) non hanno condotto ad alcun risultato: sembra quindi che la connessione fra i tessuti diversi non avvenga neppure nel caso più favorevole.

Tuttavia è opportuno ricordare che la possibilità dell'attecchimento di innesti eteroplastici della pelle è sicuramente dimostrata per alcuni animali inferiori: LEYPOLDT portò un pezzo di pelle della estremità caudale di un *Lumbricus terrestris* sulla estremità cefalica di un *helodrilus longus* e vide che l'innesto conservò nella nuova sede i suoi caratteri primitivi per tutto il tempo nel quale l'animale rimase in vita (11 mesi): TAUBE riuscì ad ottenere l'attecchimento di innesti di pelle fra animali di diversa specie della classe degli anfibi urodeli (*Triton crsitatus* e *Triton alpestris*): RH. ERDMANN riuscì a far attecchire pelle di rospo su rana, dopo che il lembo venne mantenuto a lungo in condizioni di vita artificiale.

IMPIANTO DI PELLE FISSATA. — L'impianto della pelle fissata non può avere altro scopo che quello di favorire e guidare i processi della rigenerazione che l'organismo dispiega per riparare una perdita di sostanza; e che realmente giovi in questo senso risulta dalle esperienze di BERTOCCHI che saranno oggetto di una comunicazione in questo Congresso.

CONCLUSIONI.

L'innesto di tessuto vivo può attecchire completamente.

Le condizioni dell'attecchimento completo sono in parte fondate su leggi biologiche generali, in parte contingenti.

Le leggi biologiche che regolano l'attecchimento si appoggiano essenzialmente sull'affinità biochimica dei tessuti e dei liquidi dell'ospite e dell'innesto ; perciò la condizione più favorevole per l'attecchimento è rappresentata dal trapianto autoplastico ; da questa condizione ottima si passa per gradi a condizioni sempre meno favorevoli, man mano che dall'identità individuale, attraverso alla somiglianza dei consanguinei e poi a quella più lontana degli individui della stessa specie, si giunge alla dissomiglianza degli individui di specie diversa.

La persistenza dell'innesto attecchito dipende dalla regolare funzione del tessuto innestato.

Le condizioni contingenti riguardano l'età e il grado di differenziazione e la complessità dei rapporti dei tessuti, la specie animale, la tecnica dell'innesto.

Gli innesti di tessuti vivi che non attecchiscono possono facilitare e regolare i processi della rigenerazione, fornendo adatti richiami chemiotassici e guide agli elementi neoformati dall'ospite, ed eventualmente materiali utili per la riparazione ; ma il processo di autolisi cui vanno incontro nel massimo numero dei casi, turba il regolare svolgersi della rigenerazione.

A questo inconveniente, ed alla precoce scomparsa di una utile guida per la rigenerazione, si può ovviare coll'impianto di tessuti fissati con liquidi che non formino combinazione chimica con le sostanze dei tessuti e che possano essere facilmente e completamente allontanati. Questi tessuti introdotti nell'organismo vivente vengono tollerati senza reazione eccessiva, gradualmente ed ordinatamente sostituiti dagli elementi vivi dell'ospite fino alla completa e perfetta riparazione della perdita di sostanza.

***

L'innesto di pelle corrisponde anche nell'uomo in modo esatto alle leggi suesposte, e perciò per la pratica chirurgica si può affermare che il miglior mezzo di innesto della pelle è quello autoplastico fresco, mediante il quale si può ottenere la riparazione immediata perfetta e durevole della perdita di sostanza.

L'innesto omoplastico, che in alcuni mammiferi fra consanguinei attecchisce, non è consigliabile nell'uomo, perchè secondo le più recenti, numerose e attendibili esperienze non riesce neppure fra individui appartenenti allo stesso gruppo sanguigno, nè fra consanguinei.

La causa della morte dell'innesto omoplastico della pelle va principalmente attribuita ad un grave disturbo circolatorio, e può essere evitata quando si assicuri al tessuto trapiantato una regolare circolazione di sangue nei primi periodi dopo l'operazione (trapianto peduncolato).

L'innesto eteroplastico non può essere applicato che come un innesto di un tessuto destinato a morire.

L'impianto di pelle fissata serve in modo analogo a quello di altri tessuti.

BIBLIOGRAFIA.

ABDERHALDEN : *Abwehrfermente.* — Springer, Berlin, 1914.
ALESSANDRI : « Atti del Congresso Italiano di Chirurgia », 1894.
ALESSANDRINI : *Tesis de licenciatura.* — Santiago de Chile, 1920.
ALLEN : « The Lancet », 1884.
ARMAGNAC : « Thèse de Paris », 1876.
ASKANAZY : « Wiener Med. Woch. », 1909.
BAER : « Am. Journ. of. Orth. Surg. », vol. 16, 1918.
BALDWIN : « Med. Record », ottobre, 1920.
BARFURTH : *Regeneration und Transpal.* — Fischer, Jena, 1910.
BARATOUX : « Progrès médical », 1887.
BARTENS : « Berlin klin. Woch. », 1888, n. 32.
BARTH : « Arch. f. Klin. Chirurgie ». — Bd. 46, 1893 ; Bd. 48, 1894 ; Bd. 54, 1901.
BERESOWSKI : « Zieglers Beitraege ». — Bd. 12, 1893.
BERTONE : « Giornale della R. Accademia di Medicina di Torino », 1914 (11 dicembre).
BODE u. FABIAN : « Bruns Beitr. ». — Bd. 66, 1910.
BONNEFON : « Lyon Chirur. », 1917.
BORST — 17. Congr. Intern. di Med. Londra 1913.
BORST-ENDERLEN : « Deut. Zeitschr. f. Chir. », vol. 99, 1909.
BRAUN : « Bruns Beitraege », Bd. 25, 1899 ; Bd. 37, 1903.
ID. « Med. Klin. », 1921, n. 14.
BREWER : « Med. Record. », vol. 21, 1882.
BROWNING, citato da DAVIS.
BUNGER, citato da DAVIS.
BÜRKHARDT : « Deut. Zeitschr. f. Chir. ». — Bd. 79, 1906.
BUSACCA : « Arch. per le Scienze mediche », vol. 43, n. 6, 1920.
BUSACCA : « Arch. per le Scienze mediche », vol. 44, n. n3-4, 1921.
CAJAL, citato da BUSACCA.
CARNOT et DELAFLANDRE : « C. R. de Soc. Biol. », 1896, n. 6 e 1894, n. 14.
CARPUE, citato da DAVIS.
CARREL : « Brit. med. Journ. », 1906.
ID. « Journ. of the Amer. Med. Assoc. », 1908, vol. 51.
ID. « Revue de Chir. », 1910, vol. 41.
ID. « Journ. of Experim. Med. », vol. 11, 1910.
ID. « Journ. of. Experim. Med. », vol. 12, 1910.
CECI : « Riforma medica », 1891.
ID. « Bollett. della R. Accad. Med. di Genova », 1891.
ID. « British med. Journ. », 1892.
CIGNOZZI : « Riforma medica », 1909, n. 44.

CORTI : « Chirurgia Org. Mov. », vol. 2, pag. 323.
COTTE et DUPASQUIER : « Lyon Chirur. », 1916.
COUSIN : « Montpellier Med. », 1894
DAVIS : « John Hopkins Hosp. Report », vol. 15, 1910.
ID. : « Surg. Gyn. and Obst. », 1917.
DELREZ : « Bull. et Mém. Soc. Chir. », 1923, n. 8, p. 364.
DONATI : *Innesti e trapianti di tessuti e di organi.* Milano 1913, Vallardi.
DUBOUSQUET et LABORDIERE : « Paris médical », 1886.
DUBREUIL et NOEL : « Revue de Chirurgie », vol. 43, 1911.
EDEN : « Deut. Med. Woch. », 1922, p. 85.
v. EISELSBERG : « Wiener klin. Woch. », 1889, nn. 34-35.
ENDERLEN : « Deut. Zeits. f. Chir. », Bd. 45, 1897 ; Bd. 48, 1898.
RH. ERDMANN : « Verhandl. d. Deut. Gesellschaft f. Vererbungswiss », Wien 1922 e « Berlin. Med. Ges. », 25 Oktob., 1922.
ERLACHER : « Arch. f. klin. Chir. », vol. 106, 1915.
ESTARD : « Montpellier Médical. », 1887.
FASIANI : « Giornale della R. Accad. Med. di Torino », vol. 84, 1921.
FICHERA : « Arch. de Med. Experim. », vol. 21.
FINNEY : « Annals of Surgery », gennaio, 1909.
FLEGENHEIMER, citato da DAVIS.
FORAMITTI : « Arch. f. klin. Chir. », vol. 73.
GALEOTTI e VILLA SANTA : « Arch. f. Entw. mech. », Bd. 14, 1902.
GARRÈ : « Bruns Beitraege », Bd. 4, 1889.
GIOVANNINI : « Arch. per le Scienze mediche », vol. 1886.
GLUCK : Areh. f. Kl. Chir.» Bd. 26 — 1881
GOLDMANN : « Bruns Beiträge », Bd. 11, 1894.
GOLDZIEHER u. MAKAI : « Ergebn. di Lubarsch e Ostertag », anno 15°, 1912.
GUIDI : « Tesi di libera docenza ». — Roma, 1912.
GUTHRIE : « Sience », vol. 28, 1908.
HAALAND, citato da SCHÖNE.
v. HANSEMANN : « Zeitschr. f. Krebsforschung », vol. 12, 1913.
HARMS : « Zool. Anzeiger », vol. 36.
HENLE et WAGNER : « Bruns Beitraege », Bd. 224, 1899.
HIRSCHBERG : XXII Kongr. d. Deut. Gesell. f. Chir. — Berlin, 1893.
HÜBSCHER : « Bruns Beitrage », Bd. IV.
IBANEZ : « Tesis de licenciado ». — Santiago de Chile, 1920.
INGEBRISTEN : « Journ. of Experim. Med. », agosto 1912.
ISELIN : « Bruns Beiträge ». Bd. 102.
IWANOWA : « Wiener Med. Bl. », agosto 1888.
ID. « Centralbl. f. Chir. », 1890.
JALIFIER : « Lyon Chirur. », vol. 17, 1920.
JANU : « Münck med. Woch. », 1909, n. 8.
JUNGENGEL : « Verhandl. diph. med. Gesell. zu Würsburg », vol. 4, 1891.
KARG : « Virchow Arch. », 1888.

KEYSSER : « Bruns Beitraege ». Bd. 110, 1918.
KORSCHELT : *Regenerat. u Transpl.* — Jena 1907, Fischer.
KRAUSE : *Volkmans Samml. Kl. Vorträge.* — (Chirurgie », n. 40), 1895.
LAMEZAN : « Zeitschr. f. Krebsforsch. », vol. 12, 1913.
LARTAIL, citato da MARCHAND.
LE FORT : « Bull. et Mém. Soc. Chir. », 1872.
LETIEVANT : Soc. méd. Lyon, 1871.
LEVI : *Vita autonoma di parti dell'organismo.* — Bologna 1923, Zanichelli.
LEWIN & LARKIN : « Journ. of Med. Research. », vol. 9, 1909.
LEXER : « Langenbecks Arch. », Bd. 95, 1911.
LEXER : *Die Freien Transplantationen* — Stuttgart, 1919, Enke.
LEYPOLDT : « Arch. f. Entw. mech. », Bd. 31.
LJUNGGREN : « Deut. Zeits. f. Chir. », Bd. 47, 1898.
LODI : « Gazzetta d. Ospedali e Clin. », n. 85, 1905.
L. LOEB : « Journ. of Med. Research. », vol. 37, n. 3.
ID. « Journ. of Med. Research. », vol. 38, n. 1.
ID. « Journ. of Med. Research », vol. 38, n. 3.
ID. « Journal of Med. Research », vol. 39, n. 1918.
ID. « Arch. f. Entw. mech. », Bd. IV, 1897.
ID. « Arch. f. Entw. mech. », Bd. 13, 1902.
ID. « Arch. f. Entw. mech. », Bd. 24, 1907.
ID. « Arch. f. Entw. mech. », vol. 37, 1913.
LOEB u. ADDISON : « Arch. f. Entw. mech. », Bd. 27, 1909.
ID. « Arch. f. Entw. mech. », Bd. 29, 1911.
V. MANGOLDT : « Deut. Med. Woch. », 1895, n. 48.
MARCHAND : « *Prozess der Wundheilung* », 1901, Tubingen.
DE MARTIGNY : Congresso Francese di Chirurgia, 1913.
MARTINI : « Il Policlinico » », vol. 5°, 1898.
MARTIN : « Thèse de Paris », 1873.
MAYEDA : « Deut. Zeit. f. Chir. », vol. 167, pag. 295.
MAUCLAIRE : « *Les Greffres Chirurgicales* ». — Paris 1922, Bailliere.
MAUREL : C. R. Soc. Biol., 1878 e 1896.
MAXWELL citato da MARCHAND.
MEISENHEIMER : « Zool. Anzeiger », Bd. 3, 1907.
MILES : « The Lancet », 1890.
ID. « Edinburgh Hosp. Report », 1895.
MINERVINI : « Riforma medica », 1916, n. 8.
MINO : « Arch. di Patologia e Clin. Medica », vol. I, fasc. 3, 1922.
MORPURGO : « Virchows Arch. », Bd. 157, 1899.
ID. « Atti del Congresso Italiano di Chirurgia », 1922, Firenze.
NAGEL : « Bruns Beitraege », Bd. IV, 1899.
NAGEOTTE : « *L' organisation de la matière,* etc. — Paris, Alcan, 1922.
NAGEOTTE et SENCERT : « Presse médicale », 1918, n. 68.
NETOLITZKI citato da DAVIS.

NOESKE : « Deut. Zeitsch. f. Chir », Bd. 83, 1906.
OLLIER : « Arch. de phys. norm. et pathol. », 1889.
OMBREDANNE : in « *Chirurgie reparatri ce*», vol. I, p. 81.
OPPEL : « *Vortraege und Aussätze ueber Entw. mech* ». — Leipzig, 1910.
ORCEL : « Lyon médical ». 1888.
OSHIMA : « Langenbecks Archiv. », Bd. 103, p. 440.
PAPENOHOFF : Inaugur. Dissertation Freiburg, 1907.
PASCALE : « Atti del XII Congresso di Chirurgia ». — Roma, 1897.
PELLECCHIA : *Sul trapianto libero dei nervi.* — Napoli, 1915.
PERRIN, VILLARD et TAVERNIER : « Lyon chirurgical », 1911.
PERTHES : « Centralbl. f. Chir. », 1917.
PETERSEN : « St. Petersb. Med. », Woch., 1885.
PLESSING : « Langenbecks Archiv. », Bd. 37, 1888.
POLETTINI : « Arch. Ital. di Chir. », vol. III, fasc. 4, 1921.
POLLOCK : « Berlin. Klin. Woch. », 1871, n. 2.
PUELMA : « Tesis de Licienciatura ». — Santiago del Chile, 1920.
RAGAZZI : « Gazzetta degli Ospedali e Cliniche », 1901, n. 183.
RATHEY : « Deut. Med. Woch. », 1886, n. 26.
REDARD : « Gazz. Méd. de Paris », 1888.
REGARD : « Bull. et Mem. Soc. Chir. », Paris 1922, n. 34.
RIBBERT : « Verhandlungen d. Deut. Pathol. », Gesells., 1904.
ID. « Arch. f. Entw. mech. », Bd. IV, 1897.
ROUS P. : « Journ. of Experim. Med. », febbraio 1911.
SALTYKOW : « Arch. f. Entw. mech. », Bd. IX, 1900.
SALZER : « Archiv f. Augenheilk. », vol. 64, 1909 e vol. 65, 1910.
SCHAPER : « Deut. militärzt. Zeitschr. », 1872.
SCHEDE : « Deut. Med. Woch. », 1881, n. 25.
SCHLAGER citato da MARCHAND.
SCHMERZ : « Bruns Beitraege » Bd. 73.
SCHOLZ : citato da MARCHAND.
SCHONE : « Langenbecks Archiv », Bd. 93, 1910.
ID. « Munch. med. Woch. », 1912, pag. 457.
ID. « *Die heteropl. u. homöopl. Transplantation* ». — Berlin, 1912, Springer.
ID. « Bruns Beitraege », vol. 99, p. 233.
ID. « Die Naturwiss. », Bd. I, Heft 21, 1913.
SCHULTZ : « Monatschr. f. Geburtsh. u. Gynäk », Bd. 16, 1902.
ID. « Arch. f. Entw. mech. » Bd. 29, 1910.
SEDILLOT : citato da MAUCLAIRE.
SHAWAN : « The Americ. Journ. of Med. Sciences », Aprile, 1919.
SICK : « Langenbecks Archiv. », Bd. XLIII.
SPECIALE-CIRINCIONE : *Sulla cheratoplastica.* — Napoli 1908, Pasquale.
TAKAHASHI e MIYATA : « Arch. f. Klin. Chir. », vol. 120, 1922.
THIERSCH : « Arch. f. klin. Chir. », 1874, vol. 17.

URBAN : « Deut. Zeits. f. Chir. », Bd. XXXIV.
VALAN : « Archivio per le Scienze mediche », vol. 24, 1900.
VANLAIRE : « Arch. de Physiol. norm. et pathol. « 1882.
VINCENT : « Lyon médical », 1887.
WENTSCHER : « Zieglers Beitraege », vol. 24, 1898.
ID. « Deut. Zeitscr. f. Chir. », vol. 70, 1903.
WILDEGANS : « Arch. f. Klin. Chir. », vol. 120, fasc. 3.
WINKLER : « Arch. f. Entw. mech. », Bd. 29, 1910.
WOLFE : « British med. Journ. », 1875.
YAMANOUCHI : « Deuts. Zeitschr. f. Chir. », 1911, Bd. 112.
YOUNG citato da DAVIS.